



Universidad  
de Alcalá

COMISIÓN DE ESTUDIOS OFICIALES  
DE POSGRADO Y DOCTORADO

### ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

Año académico 2016/17

DOCTORANDO: LAMAS HERNÁNDEZ, M<sup>a</sup>. JESÚS

PROGRAMA DE DOCTORADO: D420-CIENCIAS DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE: CIRUGÍA, CIENCIAS MÉDICAS Y SOCIALES

TITULACIÓN DE DOCTOR EN: DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

En el día de hoy 23/03/17, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de TOMASA CENTELLA HERNÁNDEZ // JOSÉ LUIS MOYA MUR.

Sobre el siguiente tema: EFECTO PROTECTOR DE DIFERENTES DOSIS DE ATORVASTATINA EN LA EVOLUCIÓN FUNCIONAL Y CLÍNICA DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A REVASCULARIZACIÓN MIOCÁRDICA

Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL<sup>1</sup> de (no apto, aprobado, notable y sobresaliente): SOBRESALIENTE

Alcalá de Henares, 23 de MARZO de 2017

EL PRESIDENTE

Fdo.: Tomás Centella

EL SECRETARIO

Fdo.: José Lázaro

EL VOCAL

Fdo.: JACOBO SILVA

Con fecha 29 de marzo de 2017, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- ☒ Conceder la Mención de "Cum Laude"  
☐ No conceder la Mención de "Cum Laude"

La Secretaria de la Comisión Delegada

FIRMA DEL ALUMNO,

Fdo.: MARÍA JESÚS LAMAS HERNÁNDEZ

<sup>1</sup> La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.

Aug 12 2014



Universidad  
de Alcalá

COMISIÓN DE ESTUDIOS OFICIALES  
DE POSGRADO Y DOCTORADO

En aplicación del art. 14.7 del RD. 99/2011 y el art. 14 del Reglamento de Elaboración, Autorización y Defensa de la Tesis Doctoral, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado, en sesión pública de fecha 29 de marzo, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por *LAMAS HERNÁNDEZ, M<sup>a</sup>. JESÚS*, el día 23 de marzo de 2017, titulada *EFFECTO PROTECTOR DE DIFERENTES DOSIS DE ATORVASTATINA EN LA EVOLUCIÓN FUNCIONAL Y CLÍNICA DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A REVASCULARIZACIÓN MIOCÁRDICA*, para determinar, si a la misma, se le concede la mención "cum laude", arrojando como resultado el voto favorable de todos los miembros del tribunal.

Por lo tanto, la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado **resuelve otorgar** a dicha tesis la

***MENCIÓN "CUM LAUDE"***

Alcalá de Henares, 31 de marzo de 2017  
EL PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE ESTUDIOS  
OFICIALES DE POSGRADO Y DOCTORADO



Juan Ramón Velasco Pérez

**Copia por e-mail a:**

Doctorando: LAMAS HERNÁNDEZ, M<sup>a</sup>. JESÚS

Secretario del Tribunal: JOSÉ LÓPEZ MENÉNDEZ

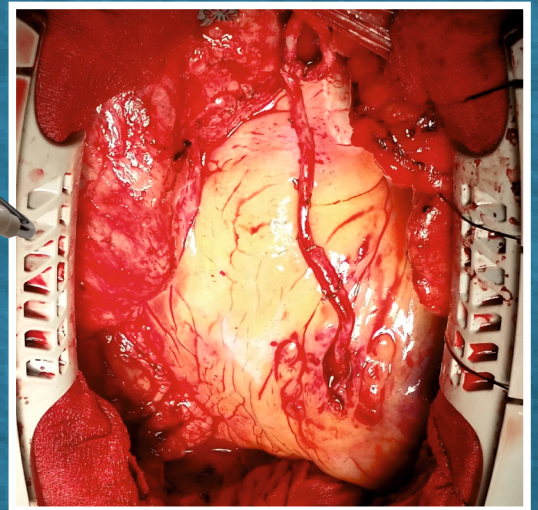
Directores de Tesis: TOMASA CENTELLA HERNÁNDEZ // JOSÉ LUIS MOYA MUR



Universidad  
de Alcalá

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud  
Programa de Doctorado en Ciencias Morfológicas y Cirugía

**EFFECTO PROTECTOR DE DIFERENTES DOSIS  
DE ATORVASTATINA EN LA EVOLUCIÓN  
FUNCIONAL Y CLÍNICA DE LOS PACIENTES  
SOMETIDOS A REVASCULARIZACIÓN  
MIOCÁRDICA**



**TESIS DOCTORAL**

**MARÍA JESÚS LAMAS HERNÁNDEZ**

**2017**







Universidad  
de Alcalá

**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud  
Programa de Doctorado en Ciencias Morfológicas y Cirugía  
Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales**

**EFFECTO PROTECTOR DE DIFERENTES DOSIS  
DE ATORVASTATINA EN LA EVOLUCIÓN  
FUNCIONAL Y CLÍNICA DE LOS PACIENTES  
SOMETIDOS A REVASCULARIZACIÓN  
MIOCÁRDICA**

Tesis Doctoral presentada por

**MARÍA JESÚS LAMAS HERNÁNDEZ**

Directora: Dra. Tomasa Centella Hernández  
Co-Director: Dr. José Luis Moya Mur

**Alcalá de Henares, 2017**





# Universidad de Alcalá

D<sup>a</sup>. TOMASA CENTELLA HERNÁNDEZ, doctora en Medicina por la Universidad de Alcalá, y D. JOSÉ LUIS MOYA MUR, doctor en Medicina por la Universidad de Zaragoza, directores de la tesis doctoral titulada *“Efecto protector de diferentes dosis de atorvastatina en la evolución funcional y clínica de los pacientes sometidos a revascularización miocárdica”* realizada por D<sup>a</sup>. MARÍA JESÚS LAMAS HERNÁNDEZ,

CERTIFICAN: Que el mencionado trabajo ha sido realizado siguiendo una metodología científica precisa y rigurosa. Está adecuadamente justificado, apoyado por una hipótesis y unos objetivos correctamente formulados, con exposición de los resultados y sus conclusiones con claridad. Reúne todas las condiciones para proceder a su defensa pública como Tesis Doctoral.

Y, para que así conste, firman el presente certificado.

Alcalá de Henares, 15 de diciembre de 2016

Fdo. Dra. Tomasa Centella Hernández

Fdo. Dr. José Luis Moya Mur







Universidad  
de Alcalá

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA  
SALUD  
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, CIENCIAS  
MÉDICAS Y SOCIALES  
Campus Universitario  
Ctra. Madrid-Barcelona, Km. 33,600  
E-28871 Alcalá de Henares (Madrid)  
Tel. 91 885 4881-4539  
Fax: 91 885 4714  
E-mail: dpto.cirumedsoc@uah.es

**D. FERNANDO NOGUERALES FRAGUAS**, Catedrático de Cirugía y Director del Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá

#### CERTIFICA

Que el trabajo presentado por **Dña. María Jesús Lamas Hernández** titulado "EFECTO PROTECTOR DE DIFERENTES DOSIS DE ATORVASTATINA EN LA EVOLUCIÓN FUNCIONAL Y CLÍNICA D ELOS PACIENTES SOMETIDOS A REVASCULARIZACIÓN MIOCÁRDICA" ha sido realizado en el Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales y reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos suficientes para poder ser presentado como tesis doctoral ante el tribunal que corresponda.

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Alcalá de Henares, a quince de diciembre de dos mil dieciséis.





A mi familia,  
Fernando, Ainhoa y Álex





## **AGRADECIMIENTOS**

A mis directores de tesis, Tomasa Centella y José Luis Moya por su tiempo y dedicación en este trabajo y, por su comprensión y aliento para continuar en los momentos de desánimo.

A mis compañeros del Servicio de Cirugía Cardíaca Adultos, facultativos, residentes y sobre todo al personal de enfermería de la planta de hospitalización, de la Unidad de Cuidados Intensivos y de las consultas externas, por su colaboración en la recogida de las muestras.

A Naiara Parraza, compañera del Servicio de Bioquímica, por su trabajo en la recogida y procesamiento de las muestras, y a todos los cardiólogos del Servicio de Cardiología Adultos, en especial a José Luis Moya Mur y Juan Pablo Tomas que con su trabajo hicieron posible que este proyecto viera la luz.

A Fernando, mi marido, la persona que más me ha apoyado para concluir este proyecto.

A mi pequeña Ainhoa, la persona que más tiempo ha pasado conmigo mientras escribía este trabajo, sobre todo durante el verano de 2016, cuando se terminó de redactar esta tesis.



# ÍNDICE GENERAL

RESUMEN.....	i
SUMMARY.....	xv
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.....	xxvii
ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS.....	xxxi
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Aterosclerosis.....	3
1.1.1. Incidencia.....	3
1.1.2. Factores que influyen en la aterosclerosis.....	4
1.1.3. Inflamación y disfunción endotelial.....	5
1.1.4. Fases de la aterogénesis.....	6
1.1.5. Zonas propensas a la aterosclerosis.....	8
1.1.6. Manifestaciones clínicas.....	10
1.2. Patología coronaria.....	11
1.2.1. Patología coronaria aterosclerótica.....	11
1.2.2. Indicaciones de tratamiento quirúrgico.....	13
1.2.3. Técnica quirúrgica.....	19
1.2.4. Injertos vasculares utilizados.....	21
1.2.5. Cirugía coronaria sin circulación extracorpórea y otras técnicas mínimamente invasivas.....	24
1.2.6. Inflamación local y sistémica en la cirugía de revascularización coronaria.....	25
1.2.7. Componentes de la respuesta inflamatoria.....	27
1.2.8. Factores que modifican la respuesta inflamatoria a la cirugía.....	32
1.2.9. Estudio funcional de la circulación coronaria.....	33



1.3. Estatinas.....	35
1.3.1. Historia.....	35
1.3.2. Estructura química.....	36
1.3.3. Mecanismo de acción.....	37
1.3.4. Farmacocinética.....	38
1.3.5. Efectos de las estatinas.....	39
1.3.5.1. Efectos lípido-dependientes.....	39
1.3.5.2. Efectos lípido-independientes.....	40
1.3.5.2.1. Efecto antiinflamatorio.....	42
1.3.5.2.2. Efecto inmunomodulador.....	45
1.3.5.2.3. Efecto antitrombótico.....	47
1.3.5.2.4. Efecto sobre la pared vascular.....	48
1.3.5.3. Efectos adversos.....	50
1.3.6. Indicaciones.....	51
2. JUSTIFICACIÓN .....	55
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	65
3.1. Hipótesis.....	67
3.2. Objetivos.....	68
4. PACIENTES Y MÉTODOS.....	71
4.1. Consideraciones éticas.....	73
4.2. Diseño del estudio.....	75
4.2.1. Sujetos del estudio.....	75
4.2.2. Criterios de inclusión.....	76
4.2.3. Criterios de exclusión.....	76
4.2.4. Plan de trabajo.....	77

4.2.5. Variables e instrumentos de medida.....	81
4.2.6. Recogida de datos.....	91
4.3. Análisis estadístico.....	92
5. RESULTADOS.....	95
5.1. Características principales de los sujetos del estudio.....	97
5.2. Primer objetivo.....	100
5.2.1. Indicadores cardiológicos y estatinas.....	100
5.2.1.1. Primer estudio ecocardiográfico con dipiridamol.....	100
5.2.1.2. Segundo estudio ecocardiográfico con dipiridamol.....	100
5.3. Segundo objetivo .....	106
5.3.1. Indicadores clínicos y estatinas.....	106
5.3.1.1. Postoperatorio inmediato.....	106
5.3.1.2. Seguimiento al mes y a los 4 meses postcirugía.....	110
5.3.1.3. Seguimiento a los 12 meses y a largo plazo.....	111
5.4. Tercer objetivo.....	113
5.4.1. Efectos adversos y estatinas.....	113
5.4.2. Perfil lipídico y estatinas.....	117
6. DISCUSIÓN.....	121
6.1. Primer objetivo.....	123
6.1.1. Nuestros resultados.....	123
6.1.2. Comparación de nuestros resultados con la literatura.....	123
6.2. Segundo objetivo .....	128
6.2.1. Nuestros resultados.....	128
6.2.2. Comparación de nuestros resultados con la literatura.....	129
6.2.2.1. Estatinas y mortalidad.....	129

6.2.2.2. Estatinas y complicaciones cardiológicas.....	133
6.2.2.2.1. Estatinas e infarto de miocardio.....	133
6.2.2.2.2. Estatinas y fibrilación auricular.....	135
6.2.2.3. Estatinas y complicaciones neurológicas.....	139
6.2.2.4. Estatinas y complicaciones renales.....	142
6.2.2.5. Estatinas y tiempo de intubación, estancia en UCI y hospitalaria .....	144
6.2.2.6. Estatinas y otras complicaciones.....	146
6.3. Tercer objetivo.....	149
6.3.1. Estatinas y toxicidad muscular.....	150
6.3.2. Estatinas y toxicidad hepática .....	154
6.3.3. Estatinas y toxicidad renal.....	158
6.3.4. Estatinas y toxicidad del sistema nervioso.....	158
6.3.5. Estatinas y perfil lipídico.....	160
6.4. Limitaciones del estudio.....	162
7. CONCLUSIONES .....	165
8. BIBLIOGRAFÍA.....	169

## **RESUMEN**



## INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

La patología cardiovascular constituye la primera causa de muerte en el mundo occidental tanto por encima como por debajo de 65 años y el origen de la mayoría de estas muertes (~50%) se debe a una enfermedad arterial coronaria secundaria al proceso aterosclerótico.

La aterosclerosis es el resultado de múltiples y complejas interacciones gen-ambiente. Factores de riesgo como la elevación del colesterol sérico total o cLDL, disminución del cHDL, el tabaquismo, la hipertensión arterial o la diabetes mellitus sin tratamiento pueden producir la enfermedad clínica.

En su origen, la aterosclerosis se considera una forma de respuesta inmunoinflamatoria crónica, que puede sufrir episodios de agudización que conducen a los síndromes coronarios agudos. Hoy se cree que el proceso de formación de la placa aterosclerótica se inicia debido a la disfunción del endotelio vascular.

Existen dos técnicas de revascularización bien establecidas para el tratamiento de la enfermedad coronaria aterosclerótica: la revascularización quirúrgica y las intervenciones coronarias percutáneas. Se ha demostrado que la cirugía reduce los síntomas y la isquemia y mejora la calidad de vida de los pacientes con angina crónica. Sin embargo, este tratamiento, además de suponer un riesgo importante para el paciente, es paliativo debido, entre otras causas, a la progresión del proceso aterosclerótico que determinará a largo plazo la aparición de nuevas lesiones en las arterias nativas del paciente así como en los injertos.

Por otra parte, los pacientes remitidos a cirugía cardíaca son cada vez más complejos con edad más avanzada y mayor tasa de patologías asociadas. Por todo ello, los esfuerzos investigadores se dirigen actualmente a mejorar el proceso perioperatorio, intentando disminuir la morbilidad asociada al daño quirúrgico, y por otra parte a intentar mejorar los resultados quirúrgicos a largo plazo con una mayor permeabilidad de los injertos, lo que mejoraría la calidad de vida de los pacientes, así como su supervivencia.

Desde el punto de vista farmacológico, diferentes líneas de investigación han puesto de manifiesto los efectos beneficiosos del tratamiento con estatinas en el proceso perioperatorio de los pacientes sometidos a revascularización miocárdica. En este sentido, sabemos que las estatinas, previenen o retrasan la aparición de eventos isquémicos en pacientes con alto riesgo de desarrollar la enfermedad aterosclerótica. Estos fármacos no sólo disminuyen los niveles de cLDL, sino que también podrían estar envueltos en procesos como la mejoría de la función endotelial, la disminución de la vasoconstricción, disminución o supresión de la respuesta inflamatoria y la reducción de la trombosis perioperatoria. Son los llamados efectos pleiotrópicos que contribuirían hipotéticamente a mejorar la morbilidad de los pacientes sometidos a cirugía coronaria.

A pesar de la evidencia que avala el beneficio de estos fármacos tanto en prevención primaria como en prevención secundaria, así como el papel beneficioso en la protección miocárdica durante la revascularización coronaria, la práctica común de interrumpir el tratamiento con estatinas antes de la revascularización miocárdica quirúrgica se mantiene sin cambios debido, en

parte, a la preocupación acerca de los efectos adversos que podrían ser precipitados por el estrés de la cirugía.

Nuestro trabajo que forma parte de un estudio multidisciplinar pretende arrojar luz sobre la evidencia actual del papel del tratamiento perioperatorio con estatinas y sus efectos en los resultados postoperatorios de pacientes sometidos a revascularización miocárdica quirúrgica y determinar si el tratamiento intensivo con estatinas es superior al tratamiento estándar.

## OBJETIVOS

El **objetivo principal** planteado en este trabajo es:

- Demostrar que la atorvastatina administrada perioperatoriamente a dosis superiores a las que consiguen un efecto hipolipemiente, ejerce un factor protector a nivel global frente a la agresión de la revascularización coronaria, mejorando la evolución funcional y clínica en el postoperatorio inmediato y durante los primeros meses tras la cirugía.

1. Dentro de esta línea de trabajo el **primer objetivo** es demostrar que la mejoría de la función microvascular, mediante el cálculo de la reserva coronaria y otras variables ecocardiográficas, en pacientes tratados perioperatoriamente con atorvastatina a dosis altas es superior al grupo de dosis bajas.
2. El **segundo objetivo** es determinar si el tratamiento con altas dosis de atorvastatina está asociado a una menor incidencia de eventos



cardiológicos y complicaciones postquirúrgicas respecto al tratamiento con dosis bajas.

3. El **tercer objetivo** es determinar si la atorvastatina administrada perioperatoriamente a altas dosis consigue alcanzar los objetivos de perfil lipídico recomendado (cLDL <70 mg/dl) sin aumentar el riesgo de efectos adversos.

## PACIENTES Y MÉTODO

Desarrollamos un ensayo clínico aleatorizado, unicéntrico y controlado, realizado entre Enero 2006 y Diciembre 2008. De los 64 pacientes reclutados con cardiopatía isquémica e indicación de revascularización quirúrgica miocárdica, 61 pacientes cumplieron los criterios de inclusión (revascularización miocárdica con mamaria interna a la descendente anterior). Estos pacientes fueron aleatorizados y divididos en dos grupos: los que recibían atorvastatina 80 mg (grupo expuesto a tratamiento intensivo, 31 pacientes) y los que recibían atorvastatina 10 mg (grupo control, 30 pacientes) desde 3 a 7 días previos a la intervención quirúrgica hasta 4 meses posteriores a la cirugía. Se realizó seguimiento serológico, ecocardiográfico y clínico al alta hospitalaria, al mes y a los 4 meses postcirugía. Posteriormente, seguimiento clínico a los 12 meses y a largo plazo.

- Se registraron datos epidemiológicos, factores de riesgo cardiovascular, datos clínicos de la enfermedad coronaria, tratamiento y los datos angiográficos.

- Se realizó un ecocardiograma basal al ingreso y al alta estudiando función de VI y volúmenes de VI. Asimismo, un ecocardiograma con dipiridamol estudiando la reserva coronaria al mes y a los 4 meses de la intervención quirúrgica, obtenida como el cociente entre el flujo de la descendente anterior tras dipiridamol intravenoso y el flujo antes de la infusión del dipiridamol.
- Se realizaron test psicológicos en dos sesiones de aproximadamente 45 minutos al ingreso y a los 4 meses de la intervención quirúrgica. Evaluación cognitiva realizada por el Servicio de Psiquiatría.
- Se tomaron diferentes muestras serológicas al ingreso, en el momento de inducción anestésica, a la llegada a la UCI, al alta, al mes y a los 4 meses de la intervención quirúrgica:
  - ❖ Una muestra para la realización del hemograma en el laboratorio de hematología
  - ❖ Una muestra para el estudio básico, hepático, de lípidos y CPK en el laboratorio de bioquímica
  - ❖ Una muestra para el estudio de hemostasia en el laboratorio de hematología.
  - ❖ Una muestra para estudio de pruebas cruzadas en el laboratorio de banco de sangre.
  - ❖ Las otras tres muestras de sangre se utilizaron para cuantificar los distintos marcadores de inflamación por parte del Servicio de Bioquímica. Los marcadores inflamatorios analizados fueron PCR ultrasensible (PCR-us), BNP, C3, C4, dímero D, ICAM-1, MMP-9, MPO, tPAI-1, IL-6, IL-10, CD40L, IFNgamma, MCP-1 TNF-alfa y adiponectina.

- Por último se recogieron datos quirúrgicos, eventos clínicos postoperatorios y acontecimientos adversos.

Se realizó un análisis descriptivo de la muestra a estudio mediante la frecuencia absoluta y relativa para las variables categóricas y mediante la media y la desviación estándar o mediana y rango intercuartílico para las variables continuas según correspondiera así como un análisis comparativo de las diferentes variables para determinar si existen diferencias entre ambos grupos.

### **Primer objetivo**

Se analizó la relación entre el tratamiento con estatinas a distintas dosis y los marcadores cardiológicos mediante un análisis por protocolo y por intención de tratar. Se compararon la reserva coronaria, la fracción de eyección, el índice de motilidad regional, volumen telediastólico y volumen telesistólico de VI entre ambos grupos de tratamiento en los diferentes momentos de medición, así como el cambio sufrido de los indicadores cardiológicos a los cuatro meses mediante la U de Mann-Whitney, y mediante el test de Wilcoxon se analizó el cambio de los indicadores a los cuatro meses de la cirugía respecto del mes en el mismo grupo de tratamiento.

### **Segundo objetivo**

Se estudió la relación entre el tratamiento con estatinas a distintas dosis y los diferentes indicadores clínicos durante el periodo perioperatorio. Mediante la U de Mann-Whitney se comparó el tiempo de estancia en UVI, de estancia hospitalaria y de intubación, así como el número de complicaciones totales. El número de pacientes con complicaciones así como la asociación del tratamiento

con estatinas y la morbimortalidad se estudió mediante la prueba de Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher según correspondiese de acuerdo con el cumplimiento de los criterios de aplicación.

Se describieron los eventos en el seguimiento a los 12 meses y en el seguimiento a largo plazo.

### **Tercer objetivo**

Se analizó la relación entre el tratamiento con estatinas a distintas dosis y la aparición de efectos tóxicos atribuibles al tratamiento mediante la prueba de Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher según correspondiese.

Los resultados de la evolución de las concentraciones de parámetros analíticos de perfil lipídico (colesterol total, cLDL, cHDL y triglicéridos) y de función renal y hepática para identificar efectos adversos (creatinina, GOT, GPT, CPK) durante el tratamiento, se interpretaron mediante la representación gráfica de los valores medios de todos ellos.

La comparación de las concentraciones medias de los distintos parámetros analíticos medidos entre uno y otro grupo de tratamiento se realizó mediante la U de Mann-Whitney. Para la comparación de las concentraciones medias de los parámetros analíticos en distintos momentos dentro de un mismo grupo se empleó el test de Wilcoxon.

Todo el análisis estadístico se elaboró con el programa IBM SPSS 20.0 y el grado de significación establecido fue  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

### Primer objetivo

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento en los diferentes indicadores cardiológicos estudiados tanto al mes como a los 4 meses de la cirugía.

La RC aumenta de forma significativa tras 4 meses de tratamiento respecto del primer mes postcirugía en ambos grupos (comparación intragrupo) sin diferencias significativas en el número de pacientes que mejora su RC entre un grupo y otro. El resto de indicadores no sufrió cambios significativos en el análisis por intención de tratar. Sin embargo, si comparamos el cambio sufrido en el grupo de atorvastatina 80 mg respecto al cambio sufrido en el de atorvastatina 10 mg, se observó una disminución del VTSVI en el grupo de altas dosis mientras que aumentó en el de dosis bajas. Esta diferencia se acercó a la significación estadística ( $p=0,062$ )\*.

### Segundo objetivo

El número total de complicaciones en los pacientes del grupo de atorvastatina 80 mg fue significativamente menor que en el grupo de atorvastatina 10 mg (9 versus 33,  $p=0,039$ ).

El número de pacientes del grupo de atorvastatina 80 mg que sufren complicaciones en el período postoperatorio también fue menor que el de pacientes del grupo de atorvastatina 10 mg, acercándose esta diferencia al límite de la significación estadística (19,4% versus 43,3%,  $p=0.056$ ). Reducción absoluta del riesgo del 23,9% (RR 0,45; 95% IC, 0,19 – 1,02;  $p=0,056$ ).

En el período de postoperatorio inmediato, el número de pacientes con complicaciones cardiológicas en el grupo de atorvastatina 80 mg fue significativamente menor que en el grupo de atorvastatina 10 mg con una reducción absoluta del riesgo del 20,2% (RR 0,24; 95% IC, (0,056-1,048);  $p=0,043$ ).

Así mismo, el número de complicaciones pulmonares en el período de postoperatorio inmediato en el grupo de atorvastatina 80 mg fue significativamente menor que en el grupo de atorvastatina 10 mg con una reducción absoluta del riesgo del 16,7% ( $p=0,024$ ). Dentro de estas complicaciones, la incidencia de intubación prolongada (>48 h) fue menor en el grupo de atorvastatina 80 mg acercándose a la significación estadística con una reducción absoluta del riesgo del 13,3% ( $p=0,053$ ). La estancia hospitalaria postquirúrgica también fue menor en este grupo (mediana de 7 días frente a mediana de 8 días,  $p=0,045$ ).

Aunque en el análisis del resto de variables las diferencias no fueron estadísticamente significativas, igualmente pudimos observar una menor morbilidad con el tratamiento de atorvastatina 80 mg frente al de atorvastatina 10 mg, con una mayor frecuencia de FA postquirúrgica (16,7% frente a 3,2%), mayor porcentaje de bajo gasto postoperatorio (6,6% frente a 3,2%), más complicaciones renales (10% frente 3,2%) y más complicaciones neurológicas (16,7% frente 12,9%) en el grupo de atorvastatina 10 mg. Complicaciones como la infección de herida quirúrgica, el IAM postoperatorio, la implantación de balón de contrapulsación intraaórtico y el exitus, sólo se dieron en pacientes del grupo de atorvastatina 10 mg. No hubo complicaciones

vasculares, endocarditis ni mediastinitis en ninguno de los grupos durante el estudio.

A los 4 meses de la cirugía, 6 pacientes (20%) presentaron episodios de FA en el grupo de atorvastatina 10 mg frente a 1 paciente (3,2%) del grupo de atorvastatina 80 mg, diferencia que se acercó a la significación estadística (RR, 0,16; 95% IC, 0,02 – 1,26;  $p=0,053$ ).

En el resto de indicadores clínicos, clase funcional NYHA y clase funcional CCS, así como el grado de actividad física y la valoración subjetiva de su situación clínica, no se registraron diferencias entre los dos grupos de tratamiento tanto al mes como a los 4 meses postcirugía.

### **Tercer objetivo**

Tras 4 meses de tratamiento con atorvastatina 80 mg todos los parámetros de perfil lipídico mejoraron de forma significativa ( $p<0,05$ ) alcanzando el objetivo de cLDL  $<70$  mg/dl recomendado en las últimas guías clínicas europeas de revascularización miocárdica. Este resultado se alcanzó sin presentar más efectos adversos que el grupo de atorvastatina 10 mg.

Durante el seguimiento en consultas externas no se detectó ningún efecto adverso mediante la anamnesis a los pacientes. Tampoco se registraron alteraciones analíticas que obligaran a la retirada del tratamiento con atorvastatina en ninguno de los dos grupos.

## CONCLUSIONES

1. La reserva coronaria en pacientes sometidos a revascularización miocárdica con injerto de arteria mamaria interna a la descendente anterior y tratados con atorvastatina perioperatoriamente, aumenta independientemente de la dosis utilizada de atorvastatina.
2. Los pacientes tratados perioperatoriamente con atorvastatina a dosis altas presentan menor número de complicaciones postquirúrgicas que los pacientes tratados con atorvastatina a dosis bajas.
3. El tratamiento perioperatorio con atorvastatina a dosis altas produce una reducción del tiempo de estancia hospitalaria, una incidencia menor de intubaciones prolongadas, menor número de pacientes con complicaciones pulmonares, menor número de pacientes con complicaciones cardiológicas totales y particularmente menor incidencia de fibrilación auricular postquirúrgica comparado con el tratamiento con atorvastatina a dosis bajas.
4. El tratamiento perioperatorio con atorvastatina a dosis altas mejora el perfil lipídico de forma significativa consiguiendo objetivos recomendados por las guías de práctica clínica no presentando mayor incidencia de toxicidad hepática, toxicidad muscular, toxicidad renal y toxicidad neurológica que el tratamiento con atorvastatina a dosis bajas.





## **SUMMARY**



## INTRODUCTION AND JUSTIFICATION

Cardiovascular diseases constitute the first cause of death in the Western world both by over as below 65 years and the origin of the majority of these deaths (~50%) is must to a coronary artery disease secondary to the process atherosclerotic.

Atherosclerosis is the result of multiple and complex gene-environment interactions. Risk factors such as elevation of serum total cholesterol or LDL cholesterol, decrease in the HDL cholesterol, smoking, high blood pressure or diabetes mellitus without treatment can produce clinical disease.

In its origin, the atherosclerosis is considered a form of immunological and inflammatory chronic response, that can suffer episodes of exacerbation that provide the acute coronary syndrome. Today it is believed that the process of formation of atherosclerotic plaque starts due to dysfunction of vascular endothelium.

There are two techniques of revascularization well established for the treatment of the coronary heart disease: the surgical revascularization and the percutaneous coronary interventions (PCI). It has been shown that the surgery reduces the symptoms and the ischemia and improves the quality of life of the patients with stable angina pectoris. However, this treatment, besides assume a high risk for the patient, is palliative due, among other causes, to the progression of the atherosclerotic process that will determine to long-term it appearance of new injuries in the native arteries of the patient as well as in the grafts.

On the other hand, the patients undergoing cardiac surgery are each time more complex with age more advanced and higher rate of pathologies associated. Therefore, currently research efforts are aimed at improving the perioperative period, trying to decrease morbidity and mortality associated with the surgical damage, and on the other hand try to improve surgical outcomes on long-term with increased permeability of the grafts, which would improve the quality of life of patients, as well as their survival.

From the pharmacological point of view, different lines of research have been shown the beneficial effects of the perioperative statins therapy in patients undergoing myocardial revascularization process. In this sense, know that the statins, prevent or delay the appearance of events ischemic in patients with high risk of developing the atherosclerotic disease. These drugs not only decrease the levels of LDL cholesterol, but also could be wrapped in processes as the improvement of the endothelial function, it decrease of the vasoconstriction, decrease or suppression of it response inflammatory and the reduction of the thrombosis perioperative. They are the so-called pleiotropic effects which hypothetically would help improve the morbidity and mortality of the patients undergoing coronary surgery.

Despite evidence suggesting that preoperative statins therapy show a beneficial role in primary prevention and secondary prevention, as well as the beneficial role in protecting myocardial during coronary revascularization, the common practice of discontinuation of statins before coronary artery bypass graft remains unchanged because of concerns about adverse effects than could be precipitated by the stress of surgery.

Our trial form part of a multidisciplinary study aims to shed light on the current evidence behind the role of perioperative statins therapy and its effect on postoperative outcomes of patients undergone coronary artery bypass grafting and determine if the intensive treatment with statins is superior to the estándar treatment.

## OBJECTIVES

The **goal** proposed in this study is:

- Demonstrate that the perioperative statins therapy to doses higher than those achieving a lipid-lowering effect, provides a protective factor to global level facing the aggression of the coronary revascularization, improving the functional and clinical evolution in the postoperative immediate period and during the first months after the surgery.

1. Within this line of research the **first objective** is to show that the improvement of microvascular function assessed by determination of coronary flow reserve and other variables echocardiographic, in patients treated with high-dose atorvastatin perioperatively is superior to the low-dose group.
2. The **second objective** is determine if the high-dose atorvastatin therapy is associated to a lower incidence of mayor cardiovascular events and postsurgical complications concerning the low-dose atorvastatin therapy.

3. The **third objective** is to determine if the perioperative statin therapy with high-dose atorvastatin reach the objectives of lipid profile (LDL cholesterol < 70 mg/dl) without increasing the risk of adverse effects.

## PATIENTS AND METHODS

From January 2006 to December 2008, we develop a clinical trial, single center, randomized and controlled. Sixty four patients with ischemic heart disease and indication of coronary artery bypass graft were enrolled. Three patients were excluded from the final analysis because they didn't meet inclusion criteria (myocardial revascularization with internal mammary artery to the left anterior descending artery). Patients were randomly divided into two groups: those who received atorvastatin 80 mg (group exposed to intensive treatment, 31 patients) and those who received atorvastatin 10 mg (group control, 30 patients) for 3 to 7 days before the planned operation until 4 months after surgery. Be carried out follow-up serological, echocardiographic and clinical to the hospital, at month and at 4 months post-surgery. Subsequently, clinical follow-up at 12 months and at long term.

- We registered epidemiological data, cardiovascular risk factors, clinical data of the coronary artery disease and treatment and angiographic data.
- We performed a basal echocardiogram on admission and at discharge to determine the left ventricular function and volumes. In addition, we performed an echocardiogram with dipyridamole to determine the coronary flow reserve at month and 4 months after surgery, obtained as the ratio between the flow of the

left anterior descending artery after intravenous dipyridamole and flow prior to the dipyridamole infusion.

- Test psychological were performed in two sessions of approximately 45 minutes on admission and at 4 months follow up. Evaluation cognitive was performed by the Psychiatry Service.

-Different venous samples were collected on admission, before anaesthesia induction, on arrival to the intensive care unit (ICU), at discharge, at month, at 4 months after surgery:

- ❖ A sample for analyzing in the Haematology laboratory.
- ❖ A sample for analyzing biochemical parameters of renal function, liver function, of lipids and CPK in the Biochemistry laboratory.
- ❖ A sample for analyzing of hemostasis in the Haematology laboratory.
- ❖ The other three samples of blood was used to measure levels of the different markers of inflammation from the Biochemistry Service. Those markers inflammatory tested were PCR ultrasensitive (PCR-us), BNP, C3, C4, Dimer D, ICAM-1, MMP-9, MPO, tPAI-1, IL-6, IL-10, CD40L, IFNgamma, MCP-1, TNF-alpha and adiponectin.

- Finally we collected surgical data, clinical postoperative and adverse events.

The sample of selected patients was described using absolute and relative frequencies for categorical variables and the mean and standard deviation or median and interquartile range for continuous variables as appropriate.



## **First objective**

We studied the relationship between statins therapy at different doses and cardiologic variables through a protocol and intention-to-treat analysis. We compared reserve flow coronary, ejection fraction, wall motion score index, left ventricular end-diastolic and end-systolic volumes (LVEDV and LVESV), between both groups of treatment at different moments of measurement, as well as the change suffered of these cardiologic variables at four months by Mann-Whitney's U test. By the Wilcoxon test we analyzed the change of the variables at four months after the surgery in the same group of treatment.

## **Second objective**

We studied the relationship between the treatment with statins to different doses and the different clinical variables during the perioperative period. By Mann-Whitney's U test we compared the length of stay in intensive care unit (ICU), hospital stay and intubation time, as well as the number of overall complications. The number of patients with complications as well as the association of statins therapy and morbidity and mortality was studied by the Chi-square test or the Fisher exact test as appropriate according to the performance of the application criteria.

We described at 12 months and long-term follow-up.

### **Third objective**

We analyzed the relationship between different doses of statin therapy and toxic effects attributable to the treatment by the test of Chi-square or the Fisher exact test as appropriate according to the performance of the application criteria.

The results of the evolution in concentrations of lipids (cholesterol total, LDL cholesterol, HDL cholesterol and triglycerides) and renal and liver function, to identify adverse effects (creatinine, GOT, GPT, CPK) during the treatment, was analyzed graphically.

By Mann-Whitney's U test we compared the concentrations of the different analytical parameters measured between one and another group of treatment.

By the Wilcoxon test we compared the concentrations of the analytical parameters in different moments in the same group.

All statistical analysis was developed with IBM SPSS 20.0 program and differences of  $p < 0.05$  were considered significant.

## **RESULTS**

### **First objective**

Differences were not seen either when comparing the cardiologic variables measured at month and at 4 months after surgery of both the groups.

The reserve flow coronary increases significantly at 4 months follow up in both groups (intra-group comparison). No significant differences in the number of patients improving their reserve flow coronary between the study groups. The

rest of variables not suffered changes significant in intention-to-treat. However, if we compare change experienced in atorvastatin 80 mg group compared to the change in atorvastatin 10 mg group, a decrease was observed in the LVESV in the high dose atorvastatin group while it increased in the low dose group. This difference approached statistical significance ( $p=0,062$ )\*.

### **Second endpoint**

The number total of complications in group of atorvastatin 80 mg was significantly lower than in group of atorvastatin 10 mg (9 versus 33,  $p = 0,039$ ).

The number of patients of the group of atorvastatin 80 mg that suffer complications in the postoperative period also was lower than in the group of atorvastatin 10 mg (19.4% versus 43.3%,  $p = 0.056$ ). Absolute risk reduction of 23.9% (RR 0.45, 95% CI, 0.19 - 1.02;  $p = 0,056$ ).

In the postoperative immediate period, the number of patients with cardiologic complications in atorvastatin 80 mg group was significantly lower than in group atorvastatin 10 mg group with an absolute risk reduction of 20,2% (RR 0.24; 95% CI, (0,056-1,048);  $p = 0,043$ ).

Likewise, the pulmonary complications in atorvastatin 80 mg group was significantly lower than in atorvastatin 10 mg group with an absolute risk reduction of 16.7% ( $p = 0,024$ ). Within these complications, the incidence of prolonged intubation (> 48 hours) was lower in atorvastatin 80 mg group approaching statistical significance with an absolute risk reduction of 13.3% ( $p = 0,053$ ). The stay hospital postsurgical also was lower in this group (median of 7 days versus median of 8 days,  $p= 0,045$ ).

Although the analysis of the other variables the differences were not statistically significant, we could see a lower morbidity and mortality with atorvastatin 80 mg therapy compared with atorvastatin 10 mg therapy, with an increased frequency of postoperative atrial fibrillation (16.7% versus 3.2%), higher percentage of postoperative low output (6.6% versus 3.2%), more kidney complications (10% versus 3.2%) more neurological complications (16.7% versus 12.9%) in atorvastatin 10 mg group. Complications such as infection of surgical wound, the postoperative acute myocardial infarction (AMI), the implantation of intra-aortic balloon counterpulsation (IABC) and the death, only occurred in atorvastatin 10 mg group. No vascular complications, endocarditis or mediastinitis during the study.

At 4 months of surgery, 6 patients (20%) presented episodes of atrial fibrillation in atorvastatin 10 mg group and 1 patient (3.2%) in atorvastatin 80 mg group. This difference approached statistical significance (RR 0.16; 95% CI, 0.02 - 1.26;  $p = 0,053$ ).

No differences were found in the rest of clinical variables between groups of treatment at month as at 4 months post-surgery.

### **Third endpoint**

At 4 months of treatment with atorvastatin 80 mg, parameters of profile lipid significantly improved ( $p < 0,05$ ) reaching the objective of LDL cholesterol  $< 70$  mg / dl recommended in clinical practice guidelines for revascularization myocardial. This result is achieved without present more adverse effects than atorvastatin 10 mg group.

During follow-up were not observed adverse effects or alterations in analytical parameters that forced the withdrawal of treatment with atorvastatin in none of the two groups.

## **CONCLUSIONS**

1. The reserve flow coronary in patients undergoing coronary artery bypass grafting with internal mammary artery to the descending anterior artery and with perioperative high doses atorvastatin therapy, increases similar in patients with perioperative low doses atorvastatin therapy.
2. The patients with perioperative high doses atorvastatin therapy have lower number of postsurgical complications than patients with low doses atorvastatina therapy.
3. The perioperative high dose atorvastatin therapy produces a reduction of the time of stay hospital, an incidence lower of intubations prolonged, lower number of patients with complications pulmonary, lower number of patients with cardiologic complications total and particularly lower incidence of postoperative atrial fibrillation compared with the low doses atorvastatin therapy.
4. The perioperative high doses therapy improves the lipid profile reaching objectives recommended in clinical practice guidelines without presenting higher incidence of liver toxicity, muscle toxicity, renal toxicity and neurological toxicity than perioperative low doses therapy.

# ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AIT: accidente isquémico transitorio

AMI: arteria mamaria interna

AP-1: proteína activadora 1

ARAI: antagonista de los receptores de angiotensina II

BCIAo: balón de contrapulsación intraaórtico

BNP: péptido natriurético tipo B

CCS: canadian cardiology society

CEC: circulación extracorpórea

CEIC: comité ético de investigación clínica

CK: creatin kinasa

cHDL: colesterol transportado por lipoproteína de alta densidad

cLDL: colesterol transportado por lipoproteína de baja densidad

CML: células musculares lisas

Cx: circunfleja

DA: descendente anterior

DM: diabetes mellitus

EAC: enfermedad arterial coronaria

ECV: enfermedad cardiovascular

eNOS: óxido nítrico sintetasa endotelial

EDIP: proteína inductora de disfunción endotelial

ETT: ecocardiograma transtorácico

FE: fracción de eyección

FG: filtrado glomerular

FFR: reserva de flujo fraccional

FMO: fracaso multiorgánico

GIM: grosor íntimo-media

HMG-CoA : 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A

HSP70: heat shock protein 70

HTA: hipertensión arterial

IAM: infarto agudo de miocardio

ICP: intervención coronaria percutánea

IECA: inhibidor de enzima convertidora de angiotensina

IMC: índice de masa corporal

IMR: índice de motilidad regional

MHC: moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad

MPO: mieloperoxidasa

MMP: metaloproteinasas

NO: óxido nítrico

NYHA: New York Heart Association

PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno

PCR-us: proteína C reactiva ultrasensible

PET: tomografía por emisión de positrones

RC: reserva coronaria

RM: resonancia magnética

SCA: síndrome coronario agudo

SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

TCI: tronco coronario izquierdo

TF: factor tisular

TFG: tasa de filtrado glomerular

t-PA: activador de plaminógeno tisular

TSA: troncos supraaórticos

UCI: unidad de cuidados intensivos

VCAM-1: molécula-1 de adhesión vascular

VI: ventrículo izquierdo

VTDVI: volumen telediastólico de ventrículo izquierdo

VTSVI: volumen telesistólico de ventrículo izquierdo





## INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1: Escala Parsonnet de valoración de riesgo preoperatorio en cirugía cardíaca.....	15
Tabla 2: Probabilidad de muerte según puntuación total del Parsonnet. ....	16
Tabla 3: Escala Euroscore de valoración de riesgo preoperatorio en cirugía cardíaca.....	17
Tabla 4: Grupos de riesgo de acuerdo a la escala Euroscore.....	18
Tabla 5: Efectos pleiotrópicos de las estatinas en cada componente celular de la placa aterosclerótica y la pared vascular.....	42
Tabla 6: Esquema de trabajo.....	80
Tabla 7: Marcadores inflamatorios.....	84
Tabla 8: Recogida de datos.....	91
Tabla 9: Principales variables demográficas, clínicas y quirúrgicas.....	98
Tabla 10: Reserva coronaria. Análisis por protocolo y análisis por intención de tratar.....	101
Tabla 11: Fracción de eyección de VI. Análisis por protocolo y análisis por intención de tratar.....	102
Tabla 12: Índice de motilidad regional. Análisis por protocolo y análisis por intención de tratar.....	103
Tabla 13: Volumen teledistólico de VI. Análisis por protocolo y análisis por intención de tratar.....	103
Tabla 14: Volumen telesistólico de VI. Análisis por protocolo y análisis por intención de tratar.....	104
Tabla 15: Comparación de los indicadores cardiológicos en los dos momentos medidos en cada grupo de tratamiento. Test de Wilcoxon. Análisis por protocolo.....	104
Tabla 16: Comparación de los indicadores cardiológicos en los dos momentos medidos en cada grupo de tratamiento. Test de Wilcoxon. Análisis por intención de tratar.....	105
Tabla 17: Comparación del cambio de los indicadores cardiológicos del grupo de atorvastatina 80 mg respecto a atorvastatina 10 mg. Test de U de Mann-Whitney. Análisis por intención de tratar.....	106

Tabla 18: Comparación de las variables clínicas entre el grupo de atorvastatina 10 mg y atorvastatina 80 mg. Chi Cuadrado y U de Mann-Whitney.....	107
Tabla 19: Comparación de los efectos tóxicos entre el grupo de atorvastatina 10 mg y atorvastatina 80 mg. Chi Cuadrado.....	116
Figura 1: Arteria con placa de ateroma avanzada.....	9
Figura 2: Rotura aguda de placa en arteria coronaria. Trombosis aguda superpuesta a la placa de ateroma.....	10
Figura 3: Arteria coronaria sin lesiones.....	12
Figura 4: Arteria coronaria con placa.....	12
Figura 5: Arteria coronaria con placa de ateroma avanzada.....	12
Figura 6: Anatomía coronaria.....	20
Figura 7: Revascularización miocárdica con injerto arterial y venoso.....	20
Figura 8: Vena safena interna.....	21
Figura 9: Vena safena externa.....	21
Figura 10: Arteria radial.....	23
Figura 11: Estructura química de algunas estatinas.....	37
Figura 12: Estructura química de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA).....	37
Figura 13: Diagrama de flujo del estudio.....	97
Figura 14: Curva de supervivencia acumulada.....	111
Figura 15: Variaciones de las concentraciones de los distintos parámetros analíticos a lo largo del estudio.....	113
Figura 16: Variaciones del perfil lipídico a lo largo del estudio.....	118

# **1. INTRODUCCIÓN**



## 1.1 ATEROSCLEROSIS

La ateroescclerosis es una compleja respuesta inflamatoria-fibroproliferativa a la retención de lipoproteínas aterogénicas, derivadas del plasma, en la íntima arterial<sup>1,2</sup>. El término “*arterioesclerosis*” fue acuñado por Lobstein a mediados del siglo XIX y el debate planteado entre Virchow y Rokintansky, se centraba ya en esos momentos sobre su posible naturaleza inflamatoria o degenerativa. No fue hasta 1904, cuando F. Marchand de Leipzig introdujo definitivamente el término “*ateroesclerosis*”, realizándose en los años siguientes estudios para tratar de entender la causa de dicha lesión<sup>3</sup>. El conocimiento sobre la ateroescclerosis seguiría mejorando a lo largo del siglo pasado, siendo especialmente fructíferos los estudios relativos a su relación con la hipercolesterolemia.

La ateroescclerosis no es sinónimo de arterioesclerosis, este último término es más amplio, cubriendo las enfermedades que llevan al endurecimiento arterial (*skleros* es duro en griego) como la reestenosis tras la angioplastia, la enfermedad vascular del trasplante y por supuesto, la ateroescclerosis. Esta distinción es importante ya que el componente peligroso en la ateroescclerosis humana es el componente ateromatoso dependiente de los lípidos y no el esclerótico dependiente de la célula muscular lisa.

### 1.1.1 Incidencia

La ateroescclerosis a través de sus complicaciones cardiovasculares, es la primera causa de muerte en el mundo occidental tanto por encima como por debajo de 65 años. Aproximadamente el 60% de las muertes son por enfermedad cardiovascular, y la mayoría de ellas (50%) por enfermedad arterial coronaria

(EAC). La mayor parte de las muertes prematuras (por debajo de 65 años) por enfermedad coronaria ocurren en hombres, en tanto que por encima de esa edad la diferencia entre los sexos son menos significativas.

### **1.1.2 Factores que influyen sobre la aterogénesis**

La aterosclerosis es el resultado de múltiples y complejas interacciones gen-ambiente. Los factores genéticos solos pueden causar una aterosclerosis sintomática, pero es raro. Normalmente, la base genética lo que determina es la respuesta del individuo a los factores proaterogénicos. Sin embargo, los factores ambientales sí pueden influir notablemente en la evolución del desarrollo de esta patología.

#### Factores de riesgo

- Elevación del colesterol sérico total y del colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad (cLDL)
- Disminución del colesterol transportado por lipoproteína de alta densidad (cHDL)
- Tabaquismo
- Hipertensión arterial (HTA)
- Diabetes mellitus (DM)
- Edad avanzada

Cualquiera de estos factores de riesgo sin tratamiento pueden producir la enfermedad clínica, pero sólo existe un único agente etiológico, absolutamente necesario y realmente independiente, de la aterosclerosis y es la concentración elevada de colesterol LDL sérico (o su sustituto intermedio el colesterol sérico

total)<sup>4-6</sup>. Existe una relación fuertemente positiva entre las concentraciones séricas de colesterol y las enfermedades arteriales coronarias, siendo raros los episodios ateroscleróticos en poblaciones con colesterol total inferior a 150 mg/dl, incluso en presencia de otros factores de riesgo importantes<sup>6,7</sup>. Con concentraciones de colesterol más altas, el tabaquismo, la hipertensión, el colesterol HDL bajo, y la diabetes mellitus estimulan el desarrollo de la aterosclerosis coronaria y predisponen a los sujetos a la EAC, pero estos factores de riesgo, estadísticamente independientes, no pueden, por sí mismos, provocar arterioesclerosis<sup>5</sup>.

### **1.1.3 Inflamación y disfunción endotelial**

La aterosclerosis se considera actualmente una forma de respuesta inmunoinflamatoria crónica<sup>8,9</sup>, que puede sufrir episodios de agudización que conducen a los síndromes coronarios agudos (SCA). Las lesiones ateroscleróticas se caracterizan por la acumulación de lípidos, elementos fibrosos y componentes celulares diversos. La proporción en la que se encuentren estos componentes son los determinantes de la aparición de un determinado evento agudo, que en la mayoría de los casos es consecuencia de una rotura y posterior trombosis de la placa aterosclerótica<sup>10</sup>. Estos episodios de agudización se originan cuando la respuesta inflamatoria en el interior de la placa es tal que condiciona la rotura de la capa fibrosa y la posterior puesta en contacto con el torrente circulatorio de los componentes altamente trombogénicos del núcleo lipídico.

Hoy se cree que el proceso de formación de la placa aterosclerótica se inicia debido a la disfunción del endotelio vascular, que condiciona en primera instancia la alteración de la permeabilidad del endotelio, lo cual da lugar al depósito y



posterior oxidación de las LDL en el espacio subendotelial. El reclutamiento celular hacia el sitio de la lesión resulta fundamental, sobre todo de los monocitos circulantes atraídos por factores quimiotácticos, aunque también las células musculares lisas (CML) aprovechan roturas de la lámina elástica interna para acceder al espacio subendotelial, lugar donde tendrá lugar la transformación del fenotipo de estas células: los monocitos a macrófagos y células espumosas y las CML de fenotipo contráctil a fenotipo sintético<sup>11</sup>.

La inflamación desempeña un importante papel tanto en la iniciación como en la progresión de la aterosclerosis, y los marcadores hemáticos sistémicos de la inflamación, como la proteína C reactiva, el amiloide sérico A y el fibrinógeno (reactantes de fase aguda) han surgido como potentes predictores de los episodios coronarios<sup>12,13</sup>. Los marcadores de inflamación sistémicos en respuesta a la estimulación citocínica (IL-1, IL-6) se producen en el hígado, pero no está claro si las citocinas proinflamatorias se originan en la propia pared del vaso reflejando así la carga o actividad de la aterosclerosis, o en fuentes no vasculares, reflejando estados inflamatorios como las infecciones crónicas. Otros marcadores nuevos de la inflamación vascular son las formas solubles de las moléculas de adhesión a los leucocitos como M1-AC1, que puede reflejar una aterosclerosis en marcha. Independientemente de sus orígenes, las citocinas proinflamatorias y los procesos que median, pueden acelerar la aterogénesis y/o sus manifestaciones.

### **1.1.4 Zonas propensas a la aterosclerosis**

La íntima humana normal está cubierta por células endoteliales y contiene, a diferencia de la íntima de muchos animales de laboratorio, células musculares

lisas, macrófagos aislados, mastocitos ocasionales y matriz extracelular. Ésta última constituye hasta el 60% del volumen y contiene proteoglicanos, colágenos, elastina y otros componentes como fibronectina, laminina y proteínas plasmáticas<sup>14</sup>.

Independientemente de los estímulos aterogénicos, los engrosamientos no obstructivos de la íntima están presentes en lugares constantes en todas las personas desde el nacimiento, sobre todo en las bifurcaciones, y progresan con el tiempo. Estos engrosamientos de adaptación de la íntima se desarrollan en respuesta a fuerzas mecánicas como presión, distensión o tensión circular y estrés de cizallamiento. El bajo estrés de cizallamiento y, lo que es probablemente más importante, el flujo oscilatorio y la inversión del flujo, pueden estimular tanto el engrosamiento de adaptación de la íntima y la consiguiente entrada y la acumulación de lipoproteínas aterogénicas. La reducción de la tensión de cizallamiento de la pared (dilatación) y el aumento de la tensión de ésta (hipertensión) estimulan el engrosamiento de adaptación de la íntima, que tiende a normalizar el cizallamiento y la tensión. El engrosamiento excéntrico de la íntima se ve con frecuencia cerca de las bifurcaciones y puntos de ramificación donde las fuerzas de cizallamiento y de tensión no están distribuidas uniformemente y puede aparecer un engrosamiento difuso en segmentos arteriales relativamente rectos, con tensiones distribuidas por igual<sup>15</sup>. Bajo la influencia de estímulos aterogénicos, los engrosamientos de adaptación de la íntima parecen ser un buen sustrato para el desarrollo de la aterosclerosis.

### 1.1.5 Fases de la aterogénesis

#### Estrías grasas

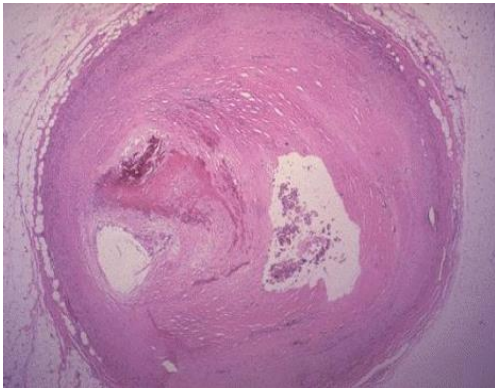
Las primeras lesiones de la aterosclerosis se desarrollan bajo un endotelio intacto pero activado y disfuncionante, sobre todo en zonas propensas a la aterosclerosis, con engrosamiento preexistente de la íntima. La hipercolesterolemia se acompaña de un aumento de la permeabilidad endotelial, un aumento de la transcitosis y retención de las lipoproteínas en la íntima, con activación endotelial y expresión focal de la molécula-1 de adhesión vascular (VCAM-1) que da lugar al reclutamiento de monocitos y linfocitos T. En la íntima, los macrófagos derivados de los monocitos absorben las LDL derivadas de la sangre y se transforman en células espumosas llenas de lípidos. Estas células inflamatorias constituyen con mucho la mayor parte de la *lesión-estría grasa* inicial y probablemente, desempeñan un importante papel en la evolución de las estrías grasas a placas ateroscleróticas maduras.

Las estrías grasas no sobresalen en la luz y por tanto, son asintomáticas. Están presentes en lactantes de todo el mundo.

#### Placas avanzadas

Estas lesiones pueden provocar el estrechamiento de la luz y producir síntomas. Cuando los lípidos empiezan a acumularse extracelularmente, la aterogénesis ha pasado de la fase de estrías grasas. El tejido conjuntivo, producido por las CML, también se acumula, dando origen a lesiones ateroscleróticas muy heterogéneas. Algunas placas son ricas en lípidos, mientras que otras son pobres, y morfológicamente, placas distintas pueden evolucionar unas junto a otras. El endotelio está intacto al principio de la aterogénesis, pero las zonas denudadas,

muchas veces en relación con la infiltración de células espumosas superficiales (inflamación) con plaquetas adheridas, se ven más tarde sobre las placas maduras. Entonces, los factores de crecimiento liberados por las plaquetas adherentes y los microtrombos pueden estimular las CML dentro de las placas para producir más matriz del tejido conjuntivo. Debido al endotelio agrietado, no sólo las lipoproteínas, sino también muchos otros componentes derivados de la sangre, como la albúmina y el fibrinógeno, están presentes en las lesiones en evolución.



---

*Fig.1*

*Arteria con placa  
de ateroma  
avanzada.*

---

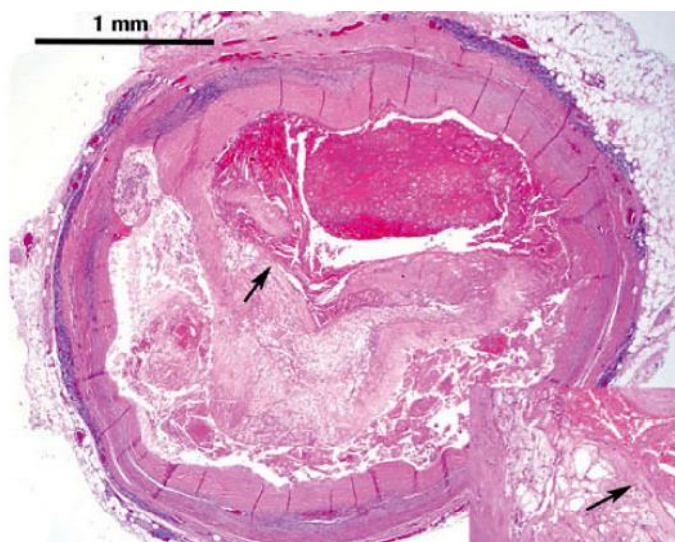
### Placas vulnerables

Estas lesiones avanzadas son peligrosas porque presentan un alto riesgo de transformarse por la trombosis luminal en lesiones complicadas. La rotura de las placas vulnerables con trombosis superpuesta es la causa más frecuente de los SCA como la angina inestable, el infarto agudo de miocardio (IAM) y la muerte coronaria súbita. El riesgo de rotura de la placa depende más del tipo de ésta que del tamaño: las placas ricas en lípidos y las blandas son más vulnerables y tendentes a la rotura que las ricas en colágeno y duras. Son sumamente trombogénicas después de su rotura debido a un elevado contenido en factor

tisular. La acumulación de lípidos, la infiltración de macrófagos y la falta de CML desestabiliza las placas haciéndolas vulnerables a la rotura.

### Placas complicadas

Consideramos placas complicadas a aquellas lesiones avanzadas complicadas por una trombosis luminal y/o una hemorragia de la placa. Este episodio agudo de la placa provoca la rápida progresión de la lesión y probablemente, es el mecanismo más importante responsable de la evolución impredecible, súbita y rápida, de las lesiones coronarias observadas en la exploración angiográfica seriada.



---

*Fig.2*

*Rotura aguda de  
placa en arteria  
coronaria.  
Trombosis aguda  
superpuesta a la  
placa de ateroma*

---

### **1.1.6 Manifestaciones clínicas**

La rotura de la placa es asintomática y el rápido crecimiento acompañante de ésta suele ser clínicamente silente. Sin embargo, la hemorragia en la placa, dependiente de la rotura, la trombosis de la luz y/o el espasmo vascular pueden provocar una obstrucción súbita del flujo, dando lugar a un SCA. Frecuentemente,

la lesión culpable es dinámica, provocando una obstrucción intermitente al flujo, su presentación clínica y el resultado depende de la gravedad y la duración de la isquemia miocárdica. Un trombo no ocluyente o transitoriamente ocluyente subyace muy frecuentemente bajo la angina inestable primaria con dolor en reposo e IAM sin elevación del ST. Mientras que en el IAM con elevación del ST se ve con mucha frecuencia un trombo más estable y ocluyente. La lesión coronaria responsable de la parada cardíaca fuera del hospital o de la muerte coronaria súbita muchas veces es similar a la de la angina inestable: una placa rota con una trombosis no oclusiva superpuesta.

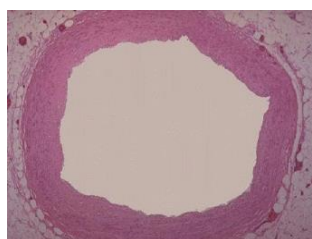
## 1.2 PATOLOGÍA CORONARIA

### 1.2.1 Patología coronaria aterosclerótica

La superficie de la íntima de una arteria coronaria humana abierta muestra varios tipos de placas. Algunas son puntos o líneas amarillos, planos (estrías grasas) y otros se elevan sobre la superficie como montecillos ovales, cuyo color va del blanco al amarillo (placas fibrolipídicas elevadas).

La American Heart Association ha recomendado una denominación para los tipos de placas y ha sugerido vías por las que pueden evolucionar<sup>16</sup>. La lesión inicial (**tipo I**) se desarrolla cuando los monocitos se adhieren a la superficie endotelial y emigran desde la luz de una arteria, para acumularse en la íntima. La lesión de **tipo II** es la estría grasa que consiste en una acumulación focal de células espumosas llenas de lípidos, en gran parte de origen monocítico, inmediatamente por debajo del endotelio intacto. La lesión de **tipo III** contiene además pequeños acúmulos de lípidos extracelulares. Aunque las placas de tipo I a tipo III son

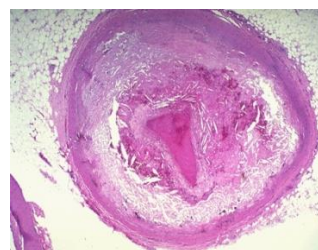
precursoras de lesiones más avanzadas, no producen síntomas clínicos. El **tipo IV** se caracteriza por dos rasgos adicionales: aparecen CML dentro de la lesión, por debajo del endotelio, y los acúmulos de lípidos extracelulares coalescen para formar un núcleo lipídico. El **tipo V** muestra un depósito importante de tejido conjuntivo y la formación de una cápsula fibrosa que contiene el núcleo lipídico. La parte de esa cápsula que separa el núcleo de la luz es el casquete de la placa. Las placas con un núcleo lipídico y un casquete fibroso se denominan de **tipo Va**. Las placas de **tipo VI** son las complicadas por trombosis, que se desarrollan principalmente en las placas de tipo Va. Algunas placas tienen grandes calcificaciones (**tipo Vb**). Otra forma de placa avanzada (**tipo Vc**) está compuesta casi enteramente por colágeno y CML. En general, las placas que se encuentran en individuos con cardiopatía isquémica muestran el espectro completo con todas las posibles morfologías. Sin embargo, hay sujetos que muestran un patrón más uniforme. Prácticamente, todas las placas pueden contener grandes cantidades de lípidos extracelulares o virtualmente todas ellas están formadas por tejido conjuntivo con un contenido rico en mucina conjuntiva y un componente lipídico mínimo. Estas variaciones de persona a persona pueden depender del perfil de los factores de riesgo.



*Fig.3. Arteria coronaria sin lesiones*



*Fig.4. Arteria coronaria con placa*



*Fig.5 Arteria coronaria con placa de ateroma avanzada*

Existen dos técnicas de revascularización bien establecidas para el tratamiento de la enfermedad coronaria aterosclerótica: la revascularización quirúrgica y las intervenciones coronarias percutáneas (ICP). En la actualidad, ambas técnicas están siendo objeto de un rápido desarrollo, en el caso de la primera, por la introducción de la cirugía mínimamente invasiva y la cirugía sin circulación extracorpórea (CEC), y en la segunda por la implantación de stents liberadores de fármacos.

### **1.2.2 Indicaciones de tratamiento quirúrgico**

Hay dos indicaciones generales para realizar los procedimientos de revascularización miocárdica: 1) es la presencia de síntomas que no son aceptables para el paciente, ya sea por la restricción de su actividad física y estilo de vida como resultado de las limitaciones o efectos adversos de las medicaciones empleadas, o 2) la presencia de hallazgos que indiquen claramente que el paciente podría tener un mejor pronóstico con la revascularización que con el tratamiento médico. En relación con la revascularización, los aspectos a considerar se basan en la valoración del grado o clase de angina que presenta el paciente, la presencia y gravedad de isquemia miocárdica en las pruebas no invasivas, el grado de función del ventrículo izquierdo (VI) y la distribución y gravedad de la estenosis de las arterias coronarias.

El beneficio pronóstico de la revascularización quirúrgica comparada con tratamiento médico en pacientes de bajo riesgo (mortalidad anual <1%) no se ha demostrado. En un metaanálisis sobre cirugía cardíaca en el que se comparaba la revascularización quirúrgica con el tratamiento médico, se demostró una mejora del pronóstico en pacientes de riesgo medio o elevado, pero incluso en los de



riesgo medio se observó una tasa de mortalidad a los 5 años con tratamiento médico del 13,9% (mortalidad anual de 2,8%), que actualmente se consideraría bastante elevada. Posteriormente, los datos observacionales del registro de Duke confirmaron que, en cuanto a la mortalidad, el beneficio a largo plazo de la cirugía se limitaba a los pacientes de alto riesgo<sup>17</sup>. Los análisis de datos procedentes de estudios observacionales y de estudios aleatorizados y controlados indican que, en presencia de determinados patrones de afectación coronaria, la cirugía tiene relación con un mejor pronóstico que con el tratamiento médico<sup>18,19</sup>.

Entre dichos patrones de afección coronaria se encuentran los siguientes:

- Estenosis significativa del tronco coronario izquierdo (TCI)
- Estenosis proximal significativa de las 3 arterias coronarias principales
- Estenosis significativa de 2 arterias coronarias importantes, incluida la estenosis crítica proximal de la descendente anterior (DA)

En esos estudios, la estenosis significativa se definió como un 70% de las arterias coronarias mayores o un 50% del TCI. La presencia de una función del VI alterada aumenta la ventaja pronóstica absoluta de la cirugía respecto al tratamiento médico en todas las categorías<sup>20,21</sup>.

Se ha demostrado que la cirugía reduce los síntomas y la isquemia y mejora la calidad de vida de los pacientes con angina crónica. Estos efectos son evidentes en una gama de subgrupos más amplia que en los que se ha demostrado un aumento de la supervivencia<sup>22</sup>. Sin embargo y a pesar de los avances en el tiempo, la morbilidad y la mortalidad operatoria son importantes factores a considerar. Por esta razón, se valorará en profundidad los riesgos y beneficios

individuales tanto en los pacientes de bajo riesgo, en los que se indica la cirugía por los síntomas solamente, como en los pacientes de alto riesgo.

La mortalidad quirúrgica total de la revascularización miocárdica se encuentra entre el 1 y el 4%<sup>23-26</sup>, dependiendo de la población estudiada. Existen modelos de estratificación fiable del riesgo que permiten evaluar el riesgo individual de cada paciente (*Tabla 1-4*).

**Tabla 1: Escala Parsonnet de valoración de riesgo preoperatorio en cirugía cardíaca**

FACTORES DE RIESGO		PUNTUACIÓN
Sexo femenino		6
Edad	70-75	2,5
	76-80	7
	>80	11
Insuficiencia cardíaca		2,5
EPOC grave		6
Diabetes		3
Fracción de eyección	30-49%	6,5
	< 30%	8
Hipertensión	TA>140/90, historia o toma de medicación antihipertensiva	3
Enfermedad de tronco	Estenosis >50%	2,5
Obesidad mórbida	>1,5 peso ideal	1
Balón de contrapulsación preoperatorio	BCIAo preoperatorio	4
Reintervención	1 reintervención	10
	>1 reintervención	20
Una válvula: aórtica	Cirugía programada	0
Una válvula: mitral	Cirugía programada	4,5
Válvula más cirugía de revascularización coronaria	Cirugía valvular más bypass aortocoronario	6
SITUACIONES ESPECIALES	Shock cardiogenico (diuresis < 10cc/h)	12
	Endocarditis activa	6,5
	Endocarditis tratada	0
	Aneurisma ventricular izquierdo	1,5
	Válvula tricúspide: cirugía programada	5
	Dependencia de marcapasos	0
	Infarto transmural <48h	4
	Defecto septal ventricular agudo	12
	TV, FV, muerte súbita abortada	1
PULMONARES	Asma	1
	Intubación orotraqueal preoperatoria	4
	Púrpura trombocitopénica idiopática	12
	HTP (presión media>30)	11

**Continuación Tabla 1: Escala Parsonnet de valoración de riesgo preoperatorio en cirugía cardíaca**

HEPATORRENAL	Cirrosis	12,5
	Dependencia de diálisis	13,5
	Fallo renal agudo o crónico	3,5
	Aneurisma de aorta abdominal	0,5
VASCULAR	Enfermedad carotídea (bilateral u oclusión 100% unilateral)	2
	Enfermedad vascular periférica grave	3,5
	Rechazo a productos sanguíneos	11
MISCELÁNEA		5
	Enfermedad neurológica grave (ACVA, paraplejía, distrofia muscular, hemiparesia)	5,5
	ACTP fallida	4,5
	Abuso de sustancias	

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; TA: tensión arterial; BCIAo: balón de contrapulsación intraaórtico; TV: taquicardia ventricular; FV: fibrilación ventricular; HTP: hipertensión pulmonar; ACVA: accidente cerebrovascular agudo; ACTP: angioplastia coronaria transpercutánea.

### Parsonnet:

Este sistema permite calcular la probabilidad de mortalidad preoperatoria. La escala pronóstica Parsonnet 95 se evalúa sumando el total de puntos asignados a cada uno de los ítems anteriormente señalados. Si no se cumple, se puntúa como cero. A cada puntuación final del Parsonnet le corresponde una probabilidad determinada de mortalidad, con su intervalo de confianza, como se muestra en la tabla siguiente.

**Tabla 2: Probabilidad de muerte según puntuación total del Parsonnet**

Puntuación total	10	20	25	30	35	40	45	50
Mortalidad (IC*%)	1(0-2)	3(2-5)	7(5-10)	9(7-18)	15(10-25)	23(12-40)	32(18-58)	45(25-85)

\*IC: Intervalo de confianza al 95%

### Euroscore:

Este sistema identifica tres grupos de riesgo con una probabilidad de mortalidad; incluye factores dependientes del paciente, factores cardio-dependientes y factores relacionados con la cirugía.

**Tabla 3. Escala Euroscore de valoración de riesgo preoperatorio en cirugía cardíaca**

Factores del paciente	Definición	Puntuación
Edad	Por cada 5 años o fracción a partir de 60 años	1
Sexo	Mujer	1
Enfermedad pulmonar crónica	Uso crónico de broncodilatadores o corticoides por enfermedad pulmonar	1
Arteriopatía extra-cardíaca	Uno o más de estas situaciones: claudicación, oclusión carotídea o estenosis >50%, intervención previo o prevista de aorta abdominal, arterias de MMII o carótidas	2
Disfunción neurológica	Afectación severa de deambulación o actividades vida diaria	2
Cirugía cardíaca previa	Con apertura pericardio	3
Creatinina sérica	200 µmol/L (2,1 mg/dl)	2
Endocarditis activa	Tratamiento con antibióticos por endocarditis en el momento de la cirugía	3
Situación preoperatoria crítica	Una o más de estas situaciones: TV, FV o muerte súbita recuperada, masaje cardíaco preoperatorio, ventilación preoperatoria, soporte inotrópico preoperatorio, BCIAo o fallo renal agudo preoperatorio (anuria o oligoanuria <10 ml/h)	3
Factores cardíacos	Definición	Puntuación
Angina inestable	Angina de reposo que requiere tratamiento preoperatorio con nitratos intravenosos	2
Disfunción ventricular izquierda	Moderada (FEVI 30-50%)	1
	Severa (FEVI < 30%)	3
Infarto de miocardio reciente	< 90 días	2
	Presión sistólica > 60 mmHg	2
Hipertensión pulmonar		
Factores quirúrgicos	Definición	Puntuación
Emergencia	Cirugía en el mismo día	2
Procedimiento diferente a CABG* aislada	Otro procedimiento cardíaco mayor o asociado a CABG	2
Cirugía de aorta torácica	Enfermedad de aorta ascendente, arco o descendente	3
Cierre de defecto septal postinfarto		4

\*CABG: coronary artery bypass graft

La siguiente tabla define los tres niveles de riesgo en función de los porcentajes de mortalidad real, observada y prevista, según las bases de datos de 13302 pacientes analizados de cirugía cardíaca para el diseño del Euroscore, presentado en le 12th Annual Meeting of the European Association for Cardiothoracic Surgery, en Bruselas en Septiembre de 1998.

**Tabla 4. Grupos de riesgo de acuerdo a la escala Euroscore**

Grupo	Puntos	Mortalidad esperada
Bajo riesgo	0-2	< 2%
Riesgo intermedio	3-5	>5%
Alto riesgo	≥ 6	>10%

### Guías clínicas de recomendación para revascularización miocárdica<sup>27</sup>

#### *Clase I*

1. Revascularización quirúrgica en pacientes con enfermedad coronaria significativa en el TCI (estenosis > 50%)
2. Revascularización quirúrgica en pacientes con equivalente de TCI: estenosis proximal de circunfleja (Cx) y DA y disfunción VI (<35%)
3. Revascularización quirúrgica en pacientes con enfermedad de tres vasos
4. Revascularización quirúrgica en pacientes con enfermedad de dos o tres vasos con FEVI disminuida (<35%)
5. Revascularización quirúrgica en pacientes con enfermedad de uno o dos vasos con estenosis proximal de DA

#### *Clase IIa*

1. Revascularización quirúrgica con arteria mamaria interna en pacientes diabéticos con enfermedad multivaso

2. Revascularización quirúrgica en pacientes con síntomas de insuficiencia cardíaca sin angina o con angina leve y FEVI<35% con presencia de miocardio viable independientemente del VTSTVI
3. Reintervención quirúrgica en pacientes con varios injertos enfermos, función del VI afectada, varias oclusiones totales crónicas o ausencia de arteria mamaria permeable

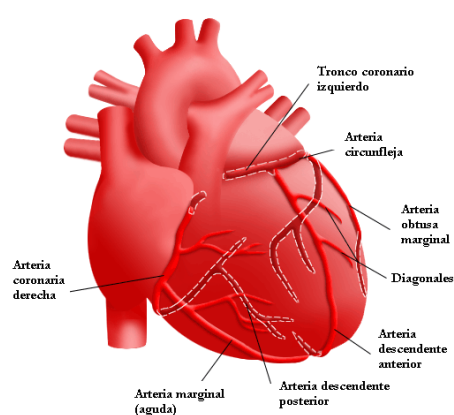
No es posible establecer recomendaciones específicas sobre el método preferido de revascularización en todos los contextos clínicos posibles. De hecho, se ha calculado que existen más de 4000 permutaciones clínicas y anatómicas posibles. Es por esto que las nuevas guías clínicas europeas de revascularización miocárdica<sup>28</sup> y tras los resultados últimos del estudio SYNTAX<sup>29</sup> que muestra un claro beneficio en la supervivencia para determinados subgrupos quirúrgicos, introducen el SYNTAX score para valorar el grado de complejidad anatómica de las lesiones coronarias en pacientes con lesión de tronco o enfermedad de tres vasos. En cualquier caso, a partir de las recomendaciones publicadas de guías de práctica clínica sobre revascularización miocárdica, el equipo multidisciplinar debería informar al paciente y obtener su consentimiento informado. Sin embargo, dichas recomendaciones deben interpretarse según las preferencias del paciente y las características clínicas.

### **1.2.3 Técnica quirúrgica**

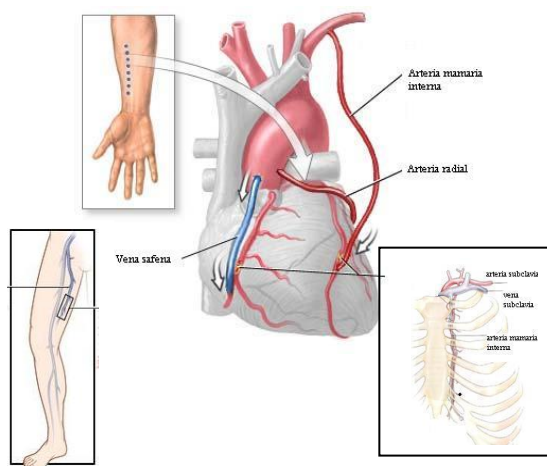
La revascularización miocárdica mediante técnica quirúrgica consiste en la derivación de la circulación arterial hasta una zona distal a la obstrucción coronaria, utilizando injertos arteriales o venosos autólogos. La vía de abordaje suele ser por esternotomía media y bajo circulación extracorpórea, aunque en los

últimos años se ha introducido la revascularización miocárdica sin CEC y por incisiones reducidas.

Durante los últimos 20 años, el procedimiento estándar ha sido el implante de injerto de la arteria mamaria interna izquierda (AMI) en la arteria coronaria descendente anterior (DA) y de vena safena para el resto de los injertos. La recurrencia de los síntomas en los casos de injerto de vena safena continúa siendo un problema clínico. En grandes estudios observacionales se ha demostrado que el uso de injertos de AMI mejora la supervivencia y reduce la incidencia del infarto de miocardio tardío y angina recurrente y la necesidad de intervenciones cardíacas posteriores<sup>30</sup>. Se han utilizado otros injertos arteriales como la arteria radial y la gastroepiploica, ésta última en desuso por la complejidad de su disección (necesidad de apertura de otra cavidad anatómica) y no mejoría de la tasa de permeabilidad. Los injertos de arteria radial cuentan con más experiencia con escasas complicaciones y con tasas de permeabilidad >90% en los tres primeros años tras la cirugía.



**Fig.6 Anatomía coronaria**



**Fig.7 Revascularización miocárdica con injerto arterial y venoso**

### 1.2.4 Injertos vasculares utilizados

La elección del injerto depende de la edad, historia clínica, disponibilidad de conductos y preferencia del cirujano.

#### Injertos venosos

El injerto venoso más utilizado es la vena safena interna. Tiene las ventajas de disponibilidad, accesibilidad, fácil disección y alta resistencia al espasmo vascular. Sus limitaciones son la permeabilidad a largo plazo, la inadecuada longitud, varicosidad, esclerosis, la cicatrización de la herida de disección (especialmente en pacientes con enfermedad vascular periférica). Es susceptible a la aterosclerosis progresiva y tiene pobre compliancia tras la arterialización.



*Fig.8 Vena safena interna*



*Fig.9 Vena safena externa*

La identificación de la vena safena interna es sencilla, a nivel del tobillo, justo por encima del maléolo interno. En los pacientes con enfermedad vascular periférica y compromiso distal del flujo arterial se debería iniciar la disección en el muslo.



Una alternativa es la vena safena externa. La incisión se realizará entre el tendón de Aquiles y el maléolo externo continuando la misma hasta el hueco poplíteo.

### Injertos arteriales

La arteria mamaria interna posee características celulares y moleculares que le confieren una resistencia única a la aterosclerosis y una alta permeabilidad a largo plazo. Estructuralmente no tiene vasa vasorum. Tiene una lámina elástica interna que inhibe la migración celular y la subsecuente iniciación de hiperplasia. Posee poca vasorreactividad gracias a una fina capa media con pocas células musculares lisas. Produce prostaciclina, un vasodilatador e inhibidor plaquetario y el óxido nítrico conocido como un potente vasodilatador es producido en cantidades mayores por el endotelio de la arteria mamaria interna comparado con otros injertos vasculares. Tiene buena respuesta vasodilatadora a la milrinona y no vasoconstrictora a la noradrenalina.

La preparación de la arteria mamaria interna comienza tras esternotomía media. Con dispositivos de retracción esternal asimétrico se eleva el hemiesternón. Hay que evitar una tracción excesiva por el riesgo de lesión del plexo braquial. El vaso es localizado en la fascia endotorácica y la disección puede comenzarse a nivel de cualquier punto del curso del mismo. Se incide la fascia con electrocauterio y combinando disección fría y electrocauterio se va separando progresivamente el pedículo arteriovenoso de la pared anterior del tórax a lo largo del todo el curso de la arteria. La arteria también puede disecarse de forma esqueletizada (sin fascia, venas y músculo). Ésta última tiene la ventaja de mayor longitud del injerto, de mejor identificación de un posible espasmo vascular, facilita las anastomosis secuenciales (anastomosis latero-laterales) y preserva flujo esternal.

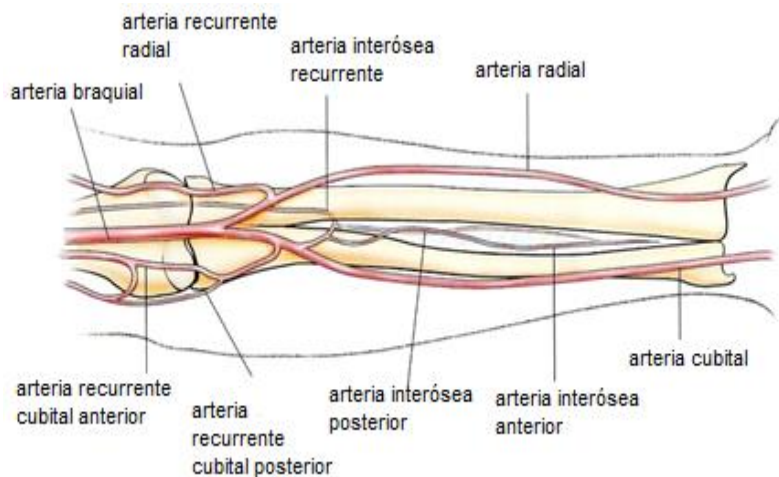


Fig. 10

*Arteria radial*

El uso de la arteria radial como conducto para revascularización miocárdica fue descrito por primera vez por Carpentier en 1973<sup>31</sup>. Tiene la desventaja de una gran vasorreactividad. La aplicación de antagonistas del calcio o nitratos para contrarrestar el espasmo y otros fármacos tales como hipolipemiantes para retrasar la aterosclerosis pueden ser las causas de tasas de permeabilidad mayores que las registradas en los inicios de su utilización<sup>32</sup>. Se ha observado en múltiples estudios que la permeabilidad de estos injertos aumenta cuando se utilizan para la revascularización de vasos enfermos del lado izquierdo con estenosis severas (>90%) y que presentan buen flujo distal<sup>33,34</sup>.

Se realiza una incisión longitudinal curvada ligeramente siguiendo el curso de la arteria radial con particular atención en evitar el nervio cutáneo antebraquial lateral. Habitualmente se elige el brazo no dominante si la disección va a ser unilateral.

### **1.2.5 Cirugía coronaria sin circulación extracorpórea y otras técnicas mínimamente invasivas.**

Aunque la cirugía coronaria sin el uso de CEC, se realizó por primera vez hace más de 40 años, no ha sido hasta la segunda mitad de la década de los noventa y tras un importante desarrollo tecnológico cuando se ha convertido en una técnica estandarizada y reproducible. En este sentido, aparecen numerosos estabilizadores epicárdicos para reducir el movimiento regional, shunts intracoronarios para permitir la perfusión mientras se realiza la anastomosis, sopladores para eliminar la sangre de la anastomosis, posicionadores para ayudar en la luxación del corazón, medidores de flujo para garantizar la calidad de la anastomosis e instrumental quirúrgico específico.

A priori, cualquier candidato a cirugía tradicional es susceptible de ser intervenido sin CEC. En la evaluación preoperatoria, tan sólo la función ventricular y la angina inestable son datos que nos deben alertar sobre las dificultades de exposición de la cara lateral e inferior del corazón, pero la experiencia está demostrando que, tras la revascularización de la cara anterior, para la que se precisa una mínima distorsión, se consigue una gran estabilidad hemodinámica que permite el abordaje de las restantes zonas. Por tanto, la situación preoperatoria del paciente no es excluyente para la cirugía sin CEC, es más, estos pacientes son los que obtendrán, de poder realizarse esta técnica, el mayor beneficio potencial. A pesar de esto, la cirugía coronaria sin CEC no es una adaptación de la técnica convencional, aunque ambas coindicen en la manipulación de arterias coronarias, injertos venosos o arteriales y en la construcción de anastomosis entre ambos. Ambas modalidades difieren en los conocimientos, la instrumentalización y la técnica. Se trata, pues, de una nueva técnica que requiere un aprendizaje y un

entrenamiento específicos, que deben ser realizados sin comprometer los resultados. Esta dificultad ha sido uno de los aspectos que de forma más importante ha limitado su generalización.

Con el envejecimiento de la población occidental, la edad de los pacientes sometidos a una intervención coronaria ha aumentado. En esta población de riesgo quirúrgico elevado, la cirugía sin CEC puede tener ciertas ventajas. Quizás sea la disminución en el número de transfusiones la variable descrita con más frecuencia en diferentes estudios a favor de la cirugía sin CEC<sup>35</sup>. En pacientes seleccionados este método tiene las ventajas de evitar la reacción inflamatoria causada por la circulación extracorpórea<sup>36</sup> y en algunos casos disminuir los costos<sup>37</sup>. Otros puntos de interés como la disminución de complicaciones neurológicas o alteración de la función renal postoperatoria han dado lugar a resultados contradictorios o no concluyentes en diversos estudios<sup>38,39</sup>.

### **1.2.6 Inflamación local y sistémica en la cirugía de revascularización coronaria**

La cirugía cardíaca produce una respuesta inflamatoria importante que se asocia a repercusiones clínicas. Según el registro nacional de la Sociedad Americana de Cirugía Torácica el 20% de los pacientes de bajo riesgo desarrollan complicaciones postoperatorias. La incidencia de síndrome de disfunción multiorgánica tras la circulación extracorpórea es del 11% con una mortalidad del 41%. Todavía no se han determinado los factores que influyen sobre la incidencia, la severidad y la supervivencia de la respuesta inflamatoria, y en particular las razones por las cuales algunos pacientes desarrollan complicaciones

perioperatorias. Existen varios mecanismos que pueden explicar el vínculo entre la respuesta inflamatoria y las secuelas clínicas adversas:<sup>40</sup>

- La interacción y el balance entre moléculas proinflamatorias y antiinflamatorias humorales pueden influenciar la presentación clínica y el curso del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) tras la cirugía cardíaca<sup>41</sup>.

- La CEC puede verse como un escenario de múltiples insultos que pueden desencadenar secuelas como la infección o la hipoperfusión de los órganos. Los mecanismos fisiopatológicos por lo que la CEC puede activar de forma específica la respuesta inflamatoria son:

1. Activación de contacto del sistema inmune tras la exposición de la sangre con la superficie del circuito de CEC.<sup>40,42,43</sup>.
2. Lesión de isquemia-reperfusión en el cerebro, corazón, pulmones, riñones e hígado como resultado del clampaje aórtico, ya que la reperfusión tras la liberación del clampaje está asociada a activación de la respuesta inflamatoria<sup>44</sup>. La endotoxemia, relacionada en ocasiones con la translocación bacteriana asociada a la hipoperfusión esplácnica, puede activar la cascada inflamatoria. Aunque las concentraciones de endotoxina sistémica se relacionan con el grado de disfunción cardiovascular tras la CEC<sup>45</sup>, su importancia en la estimulación de la respuesta inflamatoria en cirugía cardíaca permanece en duda, sobre todo en relación con la translocación intestinal.

- El estado proinflamatorio tras la CEC puede ser sólo un aspecto de una respuesta plural. Así, hoy sabemos que la CEC induce una inmunosupresión

generalizada con desarrollo posterior de complicaciones infecciosas. Acumulativamente, estas respuestas pro y antiinflamatorias representan el intento del cuerpo de reestablecer la homeostasis, pudiendo manifestarse de modo predominante como un síndrome proinflamatorio (SIRS), antiinflamatorio (Síndrome de respuesta antiinflamatoria compensadora) o una respuesta mixta (Síndrome de respuesta antiinflamatoria mixta)<sup>46</sup>.

- Agresión local: Los segmentos vasculares utilizados para la revascularización miocárdica (arteriales y/o venosos) sufren diferentes daños tras su manipulación, lo que puede dar lugar a su vasoconstricción (disminución de su calibre) y predisposición a la trombosis. De hecho, se atenúa la liberación de activador de plasminógeno tisular (t-PA), prostaciclina y óxido nítrico (NO) y es frecuente la trombocitosis<sup>47-49</sup>.

### **1.2.7 Componentes de la respuesta inflamatoria**

#### ***a. La cascada del complemento***

El complemento es activado durante la CEC (vía alterna), tras la reperusión de los tejidos isquémicos y al neutralizarse la heparina con la protamina (vía clásica). En los primeros cinco días que siguen a la cirugía cardíaca, se producen un segundo aumento de la activación de los productos del complemento que parece estar mediada por la proteína C reactiva en respuesta a los complejos heparina-protamina<sup>50</sup>.

El papel central del complemento en la respuesta inflamatoria a la cirugía cardíaca ha sido demostrado por los efectos de los inhibidores específicos del complemento. El grado de activación del complemento en estos pacientes tiene además una significación clínica ya que las concentraciones de C3a

postoperatorias pueden predecir la probabilidad de disfunción cardíaca, pulmonar, renal y hematológica, así como el desarrollo de síndrome de disfunción orgánica múltiple postoperatorio. Las estrategias que mejoran la biocompatibilidad del circuito de CEC, reducen los índices de activación del complemento y pueden disminuir la morbilidad postoperatoria, particularmente en pacientes de alto riesgo.<sup>40</sup>

### *b. La cascada de las citocinas*

Las citocinas proinflamatorias juegan un papel importante en estimular el proceso inflamatorio. Así, las concentraciones específicas de citoquinas, como la IL1 $\beta$  y la IL6, predicen el pronóstico en ciertos subgrupos de pacientes críticos. El TNF y la IL1 $\beta$  se eleva de forma precoz tras la cirugía mientras que la IL6 y la IL8 alcanzan su pico máximo más tardíamente<sup>51</sup>.

Aunque no ha sido demostrada una relación directa, la elevación de citocinas proinflamatorias se ha asociado con complicaciones tras la cirugía cardíaca. Los pacientes que desarrollan SIRS muestran elevaciones significativas en las concentraciones de citocinas comparadas con aquellos que tienen un curso evolutivo no complicado. Concentraciones elevadas postoperatorias de IL6 e IL8 se han relacionado con peor supervivencia tras cirugía cardíaca en diferentes estudios.<sup>40</sup>

### *c. Óxido Nítrico*

El Óxido Nítrico (NO) puede tener varios efectos protectores en la respuesta inflamatoria:<sup>52</sup>

- La vasodilatación inducida podría prevenir la acumulación de mediadores deletéreos en el endotelio.

- Puede aclarar los radicales libres y prevenir la regulación al alza de las moléculas de adhesión de los neutrófilos.

- El incremento en la cardioplejia de precursores del NO tiene efectos beneficiosos en la acumulación de neutrófilos post-reperfusión, y en la función endotelial y miocárdica en modelos de isquemia experimentales.

Sin embargo, también tiene efectos perjudiciales ya que produce depresión de la función miocárdica. El NO aumenta como resultado de un incremento, inducido por la CEC, en la producción de un enzima miocárdico que estimula su propia síntesis. Además puede combinarse con el radical libre superóxido para formar peroxinitrito, que es muy perjudicial. Finalmente, puede tener un potente efecto tóxico celular, inactivando los enzimas que participan en la glucólisis, el ciclo de Krebs y la cadena de transporte de electrones y reducir las concentraciones de ATP intracelular predisponiendo a la muerte celular.<sup>53</sup>

#### *d. El endotelio*

El endotelio vascular es un participante dinámico de la función celular y de los órganos y está íntimamente involucrado en gran variedad de procesos fisiopatológicos y de eventos biológicos que afectan al curso normal del postoperatorio en el paciente de cirugía cardíaca. El endotelio controla el tono vascular y la permeabilidad, regula la coagulación y la trombosis y permite el paso de los leucocitos dentro de las áreas de superficie y mediadores solubles.<sup>40</sup>

La célula endotelial activada juega un papel central en la unión entre los sistemas inflamatorios y de coagulación. La expresión de las moléculas de adhesión regula la interacción del neutrófilo y la célula endotelial y tiene como resultado la adhesión



del neutrófilo, su activación y degranulación que conduce al daño capilar y a la formación de edema.

La célula vascular endotelial participa activamente en la patogénesis del fallo microcirculatorio tras la CEC. El endotelio regula el tono vascular mediante la liberación de factores vasodilatadores y vasoconstrictores como el NO, prostaciclina, endotelina y tromboxano A<sub>2</sub>. Así, el incremento en la resistencia vascular pulmonar que se observa tras la circulación extracorpórea se ha atribuido a la reducción en la liberación de NO por el endotelio disfuncionante<sup>54</sup>. Por otra parte, existe una compleja relación entre la función endotelial, la inflamación y la aterosclerosis en la patogénesis de los eventos cardiovasculares adversos. Las citocinas proinflamatorias y la endotoxina pueden disminuir la vasodilatación endotelio-dependiente y el endotelio puede perder su capacidad para responder a las hormonas circulantes y autacoides. Las citocinas proinflamatorias inhiben la producción de NO y otros vasodilatadores y de este modo, la pérdida de los efectos vasodilatadores y antitrombóticos del NO pueden alterar la perfusión miocárdica y favorecer la trombogénesis sobre un ateroma preexistente<sup>55,56</sup>. Finalmente, la respuesta endotelial puede limitar el éxito de la cirugía cardíaca de revascularización coronaria al favorecer el desarrollo de estenosis de la anastomosis como resultado de una hiperplasia de la media, acelerando la progresión de la aterosclerosis. La disfunción endotelial activa la respuesta inflamatoria, recluta leucocitos y plaquetas en la pared arterial y puede iniciar la formación de una placa de aterosclerosis<sup>56</sup>. Este proceso está potenciado por la presencia de hipercolesterolemia, debido a una reducción en el NO. Las estatinas disminuyen el colesterol y restauran la función endotelial mediante una regulación al alza de la NO sintetasa, enzima constitutiva endotelial<sup>56</sup>.

e. La respuesta celular inmune

El proceso de adhesión de neutrófilos endoteliales es un componente esencial en la respuesta inflamatoria y conduce a un extenso daño del endotelio. En estados de no inflamación, la velocidad del flujo de los leucocitos es elevada (alrededor de 1000  $\mu\text{m}/\text{seg}$ ), junto con los eritrocitos, en el centro de la vénula postcapilar. En la primera fase, de adhesión primaria, el flujo cae lentamente a 30  $\mu\text{m}/\text{seg}$ <sup>55</sup> debido a la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio (P-selectina y E-selectina) y en los neutrófilos (L-selectina).

La P-selectina es almacenada de manera preformada en vacuolas citoplasmáticas (cuerpos de Palade-Weibel) y rápidamente alcanza la membrana plasmática por exocitosis tras activación de la célula endotelial, facilitando el secuestro súbito de leucocitos en la circulación pulmonar que aparece al iniciarse la CEC. Este proceso de adhesión primaria, es mantenido más tarde por la E-selectina, producida por el endotelio activado<sup>40</sup>.

De manera secundaria, la firme adhesión del neutrófilo al endotelio requiere de la familia de integrinas en la superficie celular. Las integrinas  $\beta 2$  se encuentran sólo en los leucocitos, expresándose en una forma inactiva que se activa por agentes solubles, como citocinas, factores quimiotácticos y de la coagulación. La interacción de las  $\beta 2$ -integrinas y la célula endotelial es la responsable de la adherencia firme del leucocito a la pared del vaso y de la generación del microambiente necesario para la citotoxicidad de la célula endotelial generada por los leucocitos.

Los neutrófilos estimulados liberan proteasas citotóxicas, como elastasa o mieloperoxidasa, y sustancias reactivas de oxígeno, produciendo un daño en el

endotelio vascular y en los tejidos adyacentes. Este proceso complejo de coordinación de las moléculas de adhesión y regulación de la migración de los neutrófilos, es modulado por citocinas (factor activador plaquetario, IL6 y C5a). En ausencia de insultos, tales como shock o infección, las células endoteliales regresan a su estado de reposo y pierden sus propiedades adhesivas siguiendo a concentraciones normales de C5a y de citocinas normales. Esto limita la respuesta inflamatoria en muchos pacientes sometidos a cirugía cardíaca. El sistema celular inmune es un componente esencial en la respuesta inflamatoria que sigue a la cirugía con circulación extracorpórea. La CEC activa monocitos y macrófagos aumentando la producción de factores quimiotácticos de monocitos y regulando al alza, la expresión de moléculas de adhesión y producción de citoquinas. También se ha observado un incremento en las concentraciones de moléculas de adhesión de leucocitos (selectinas e integrinas)<sup>40</sup>.

### **1.2.8 Factores que modifican la respuesta inflamatoria a la cirugía**

#### **a. Factores preoperatorios**

Las alteraciones en el balance de las citocinas pueden ser un rasgo fisiopatológico de la cardiopatía isquémica. Los pacientes con disfunción ventricular izquierda, sometidos a cirugía, parecen tener un elevado grado de liberación de citocinas, lo cual está asociado a un mayor fallo hemodinámico y a una mayor incidencia de complicaciones postoperatorias. La CEC parece causar mayor estrés oxidativo en pacientes con diabetes, y hay diferencia cualitativas respecto a la respuesta inflamatoria en estos pacientes<sup>40</sup>.

*b. Factores hemodinámicas perioperatorios*

La inestabilidad hemodinámica perioperatoria, predice la morbilidad, que sigue a la cirugía, siendo el síndrome de bajo gasto, el evento más común que lleva a la muerte del paciente. Fuertes evidencias experimentales y clínicas, vinculan la hipoperfusión postoperatoria esplácnica al desarrollo de complicaciones como el distrés respiratorio.

*c. Bypass aorto-coronario sin circulación extracorpórea*

La cirugía de revascularización coronaria sin CEC puede disminuir la respuesta inflamatoria y mejorar la función de los órganos en el postoperatorio. Se ha demostrado que en este tipo de cirugía disminuyen las concentraciones de citocinas, atenuándose la respuesta celular inflamatoria y disminuyendo la activación del complemento. Los ensayos clínicos sugieren que la cirugía cardíaca sin CEC disminuye la disfunción orgánica postoperatoria pero no elimina la respuesta inflamatoria sistémica tras la cirugía cardíaca<sup>57-59</sup>.

*d. Cirugía cardíaca mínimamente invasiva*

Los procedimientos mínimamente invasivos, al disminuir la agresión quirúrgica, pueden afectar a la respuesta inflamatoria generada reduciendo la activación del complemento y la liberación de citocinas proinflamatorias<sup>59</sup>.

### **1.2.9 Estudio funcional de la circulación coronaria**

La funcionalidad del árbol coronario se puede analizar mediante el estudio del flujo de reserva coronaria (RC), que es el cociente entre el flujo coronario máximo tras un estímulo hiperémico y el flujo basal. Estudios previos con resonancia magnética (RM), tomografía por emisión de positrones (PET) y ecocardiografía

transtorácica (ETT), han puesto de manifiesto la existencia de una reserva coronaria baja tras la revascularización miocárdica<sup>60-63</sup>, pero no están bien definidos los diferentes factores que pueden influir en esta discrepancia anatómico-funcional que representa un buen resultado quirúrgico con una RC disminuida.

La ETT constituye un método de gran utilidad para la valoración funcional de la circulación coronaria, ya que permite valorar la RC de forma no invasiva y reproducible, estando totalmente validada al compararla con otros métodos como el PET o la determinación con guías intracoronarias<sup>64-66</sup>. Con ETT se define la RC como el cociente entre la velocidad de flujo durante la inducción farmacológica de hiperemia máxima y la obtenida en situación basal<sup>67</sup>. Diversos factores a lo largo del sistema coronario pueden afectar a la RC, desde la obstrucción proximal hasta el daño microvascular distal, pasando por fenómenos de robo coronario o daño macrovascular difuso sin estenosis concreta<sup>68,69</sup>.

Tras revascularización de la DA con mamaria, la RC depende fundamentalmente de la severidad de la lesión en la coronaria nativa y de la calidad del lecho distal a la lesión. Cuanto menor es la lesión del vaso nativo, y peor el lecho distal de la DA, menor es la reserva coronaria. Estos factores, cuya relación con el flujo del injerto de mamaria es bien conocida, parecen afectar también al flujo de la coronaria nativa y pueden ser causa de su reducción.

La reducción de la reserva coronaria implica una menor capacidad de vasodilatación del lecho vascular distal. Eso puede deberse a dos causas: el daño de esa microvasculatura que no permite una mayor vasodilatación y la reducción de la perfusión, que provoca vasodilatación basal compensatoria y agota la capacidad de reserva. Lo primero se produce por agresiones vasculares como son

los factores de riesgo coronario<sup>70,71</sup>, y la inflamación postoperatoria<sup>72</sup>, ampliamente conocidos. La reducción de la perfusión puede deberse a obstrucción del injerto de mamaria<sup>73</sup>, del vaso nativo<sup>64,74</sup>, y al fenómeno de robo coronario.

Durante el postoperatorio inmediato de estos pacientes, resulta difícil realizar un test de esfuerzo convencional que permita valorar el funcionamiento de los injertos y la posible isquemia residual, ya que la propia cirugía limita la capacidad del paciente durante cierto tiempo. Así mismo, un estudio coronariográfico se realiza sólo en aquellos casos en los que el paciente presenta clínica compatible con un nuevo episodio de síndrome coronario agudo, pero constituye un estudio invasivo, que no puede generalizarse ya que no está exento de riesgos.

En este sentido, un estudio ecocardiográfico puede aportar información adicional ya que valora la fracción de eyección (FE) que el paciente presenta tras la cirugía permitiendo, de esa forma, individualizar el tratamiento de cada paciente.

## **1.3 ESTATINAS**

### **1.3.1 Historia**

La historia de las estatinas se inició en 1973, cuando Endo aisló el antibiótico citrinina del *Penicillium Citrinium* y demostró que este fármaco inhibía la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa de forma irreversible y poco después se aisló un metabolito activo de este fármaco, la mevastatina (formalmente llamada ML-236B) que resultó ser un potente inhibidor de la HMG-CoA reductasa. Casi al mismo tiempo, este mismo autor descubrió la mevinolina,

un metabolito aislado inicialmente en cultivos de *Aspergillus terreus*, que posteriormente recibió el nombre de lovastatina<sup>75</sup>. Con posterioridad aparecieron dos derivados de la lovastatina y mevastina, la simvastatina y la pravastatina. Estos tres fármacos tenían un origen natural, pero hoy se obtienen por fermentación y presentan un anillo hexahidronaftaleno con dos cadenas laterales. Posteriormente, se han introducido diversas estatinas sintéticas (fluvastatina y atorvastatina)<sup>75-78</sup>. En los últimos años nuevas estatinas han sido comercializadas como la rosuvastatina y la pitavastatina. La cerivastatina, por problemas relacionados con efectos secundarios, se retiró del mercado en 2001.

Las estatinas actualmente comercializadas presentan varias diferencias en cuanto a estructura química y farmacocinética.

### 1.3.2 Estructura química

La lovastatina, la simvastatina y la pravastatina presentan un anillo hexahidronaftaleno con dos cadenas laterales; una de estas cadenas es un éster de metil (lovastatina, pravastatina) o de dimetilbutirato (simvastatina) y la otra contiene un hidroxiácido, que forma un análogo estructural de 6 miembros de derivado intermedio formado durante la reacción de la HMG-CoA reductasa. Por otro lado, las estatinas sintéticas (fluvastatina y atorvastatina) presentan una cadena lateral de ácido heptanoico, que también forma un análogo estructural del derivado intermedio formado durante la reacción de la HMG- CoA reductasa (*Fig. 1 y 2*).

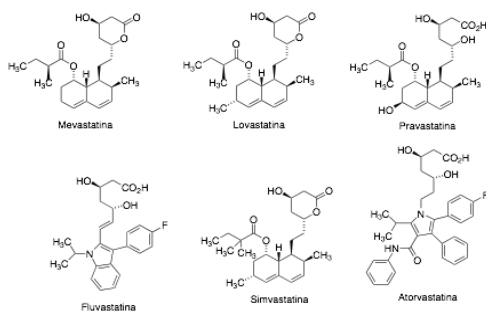


Fig.11 Estructura química de algunas estatinas

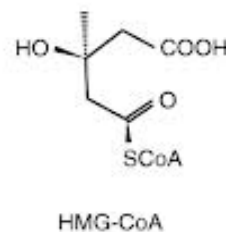


Fig.12 Estructura química de la 3-hidroxi-3- metilglutaril coenzima A (HMG-CoA)

### 1.3.3 Mecanismo de acción

Las estatinas contienen grupos químicos que son análogos estructurales de la HMG-CoA, precursor del colesterol. Estos grupos químicos inhiben a la enzima HMG-CoA reductasa, que es el paso limitante en la síntesis de colesterol, lo que conlleva una reducción de la síntesis hepática de éste y en los valores plasmáticos de cLDL.

La depleción intracelular de colesterol activa que se incremente la recaptación de partículas LDL. Este fenómeno se debe al aumento de receptores específicos de superficie celular de LDL, retienen y captan LDL como fuente de colesterol, aumentando así el catabolismo de LDL, disminuyendo sus concentraciones plasmáticas y proporcionando a la célula colesterol suficiente para sintetizar membranas celulares y otros productos (por ejemplo, hormonas esteroides y ácidos biliares). Esto explica por qué las estatinas producen tan pocos efectos indeseables adrenales y gonadales.



### 1.3.4 Farmacocinética

Se administran por vía oral, pero su absorción varía ampliamente (40-70%), excepto la fluvastatina, que se absorbe en un 100% y alcanza concentraciones plasmáticas máximas al cabo de 1-4 horas. Lovastatina y simvastatina presentan una lactona en su estructura que se hidroliza en el hígado, formándose sus correspondientes  $\beta$ -hidroxiácidos que son potentes inhibidores de la HMG-CoA reductasa, por lo que deben ser considerados profármacos. Su biodisponibilidad es muy variable, siendo mínima para la lovastatina (1-2%) y máxima para la fluvastatina ( $\leq 35\%$ ). Los alimentos aumentan la absorción de lovastatina (50%), disminuyen la de atorvastatina, fluvastatina y pravastatina y no ejercen efecto sobre la simvastatina. Las estatinas se administran en una única dosis diaria, habitualmente por la tarde o noche, ya que la síntesis de colesterol y receptores para las LDL es máxima entre las 12 de la noche y las 4 de la madrugada.

Excepto la atorvastatina, las restantes estatinas presentan una semivida plasmática corta (1-3 horas), eliminándose por vía biliar y en menor proporción por vía renal. La atorvastatina presenta una semivida prolongada (14 horas) y se biotransforma en diversos metabolitos activos que originan casi el 75% de la inhibición de la HMG- CoA reductasa. Esta prolongada semivida del fármaco y sus metabolitos activos podría explicar la mayor potencia y la prolongada acción hipolipemiente de la atorvastatina.

### 1.3.5 Efectos de las estatinas

#### 1.3.5.1 Efectos lípido-dependientes

- *Reducción de las concentraciones de c-LDL*

Es uno de los objetivos primarios en la prevención tanto primaria como secundaria de la enfermedad cardiovascular crónica.

- *Aumento de los valores plasmáticos de c-HDL*<sup>76-78</sup>

- *Reducción de las concentraciones de triglicéridos*

Las estatinas producen una reducción dependiente de la dosis de los valores plasmáticos de cLDL, colesterol total y triglicéridos<sup>76-78</sup>. La relación existente entre la dosis de estatinas y la reducción de los valores plasmáticos de cLDL no es lineal, sino curvilínea, y se ha demostrado que la dosis inicial de cualquier estatina disminuye en un 35% las concentraciones plasmáticas de cLDL y que, al doblar la dosis, se produce una reducción adicional de los valores de cLDL en sangre de un 6%<sup>79</sup>. Los estudios CURVES<sup>79</sup> y ACCESS<sup>80</sup>, que compararon la potencia de cinco estatinas (atorvastatina, lovastatina, fluvastatina, pravastatina, simvastatina), demostraron que la atorvastatina producía una reducción de LDL y triglicéridos superior a la de las restantes estatinas; a su vez, simvastatina y lovastatina eran más potentes que pravastatina y fluvastatina.

Los ensayos clínicos en los que se ha demostrado que las estatinas aumentan los valores plasmáticos de cHDL se han realizado, por lo general, en pacientes con concentraciones elevadas de cLDL y normales de cHDL (40-50 mg/dl en varones y 40-60 mg/dl en mujeres). Sin embargo, existe alguna evidencia de que podría haber diferencias en la capacidad de las distintas estatinas para aumentar los valores plasmáticos de cHDL en pacientes con concentraciones basales bajas

(<35 mg/dl). Así, se ha demostrado que, a dosis de 80 mg/día, la simvastatina aumenta los valores plasmáticos de cHDL más que la atorvastatina<sup>81</sup>. La posible existencia de diferencias en los efectos de las estatinas sobre el cHDL y su importancia en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular deberán ser analizadas en un futuro inmediato.

Las estatinas reducen las concentraciones plasmáticas de triglicéridos cuando éstos superan los 250 mg/dl<sup>82</sup>, reducción que es más evidente (35%-40%) cuando se utilizan las dosis más altas (80 mg/día) de las dos estatinas más potentes, atorvastatina y simvastatina<sup>83,84</sup>. Cuando los valores de triglicéridos son <250 mg/dl, la reducción no supera el 25%<sup>82</sup>.

### **1.3.5.2 Efectos lípido-independientes**

En los últimos años, diversas evidencias han sugerido que la reducción de la morbimortalidad cardiovascular producida por las estatinas podría ser consecuencia de acciones independientes de la reducción de las concentraciones plasmáticas de cLDL. Así, estudios realizados en pacientes con valores normales o casi normales de cLDL, han demostrado reducción de episodios coronarios similar a la observada en pacientes con cardiopatía isquémica (MIRACL)<sup>85</sup>. El beneficio clínico producido por las estatinas en los estudios 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study)<sup>86</sup>, WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study)<sup>87</sup>, CARE (Cholesterol and Recurrent Events)<sup>88</sup> y HPS (Heart Protection Study)<sup>89</sup> eran independientes de los valores basales o del grado de reducción de las concentraciones plasmáticas de cLDL, y superiores a las que cabría esperar con la reducción del colesterol.

Todo esto ha llevado al convencimiento que las estatinas tienen efectos lípido-independientes que denominamos acciones pleiotrópicas<sup>90,91</sup>:

- *Efecto antiinflamatorio*
- *Efecto inmunomodulador*
- *Efecto antitrombótico*

Con disminución de la trombosis y aumento de la fibrinólisis.

- *Efecto sobre la pared vascular*

Normalización de la función endotelial y estabilización de la placa de ateroma mediante cambios en su composición: reducción en el número de macrófagos, la expresión de metaloproteinasas y factor tisular<sup>92</sup>, moléculas de adhesión leucocitaria<sup>93</sup>, producción de radicales libres del oxígeno<sup>94,95</sup> y de citocinas<sup>96</sup>. Aumentan la cantidad de colágeno en el espacio intersticial y tienen, además, efectos antiproliferativos en las células musculares vasculares<sup>97</sup>, lo que puede influir en la menor incidencia de reestenosis tras intervención coronaria.

Estos efectos son derivados de la acción directa de las estatinas sobre las distintas especies celulares implicadas en la patogenia del proceso aterosclerótico. Los efectos pleiotrópicos de las estatinas de estos componentes celulares de la placa se resumen en la *Tabla 5*<sup>98</sup>.

**TABLA 5. Efectos pleiotrópicos de las estatinas en cada componente celular de la placa aterosclerótica y la pared vascular**

<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ Síntesis Tx A2</li> <li>↓ Adhesión, activación y reactividad plaquetaria</li> </ul>
<b>Monocitos/macrófagos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>↓ Expresión de receptores (SR-1, LOX-1, CD36)</li> <li>↓ Proliferación</li> <li>↓ Formación de células espumosas</li> <li>↓ Expresión de factor tisular</li> <li>↓ Expresión de y liberación de metaloproteinasas</li> <li>↓ Expresión y secreción de MCP-1</li> <li>↓ Síntesis y liberación de IL-6, TNF<math>\alpha</math>, IL-8, IL-1<math>\beta</math></li> <li>↓ Expresión de Cox-2 e i NOS</li> </ul>
<b>Células endoteliales</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>↑PPAR y ↓ NF-<math>\kappa</math>B</li> <li>↑ Enos</li> <li>↓ EDIP</li> <li>↓ Expresión de TF</li> <li>↓ Expresión de CAM (VCAM, ICAM, selectinas, CD 11b, LFA- 1)</li> <li>↓ Síntesis de endotelina-1</li> <li>↓ Síntesis de citocinas y ROS</li> <li>↑ Expresión de tPA y ↓ la de PAI-1</li> <li>↓ Interacción leucocito-endotelio</li> </ul>
<b>Células musculares lisas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>↓ Actividad de NAD(P) H oxidasa y la producción de ROS</li> <li>↓ Migración, proliferación y paso a fenotipo sintético</li> <li>↓ Polimerización filamentos de actina</li> <li>↓ Expresión de receptores de AT-1</li> <li>↑ Apoptosis</li> <li>↓ Expresión de TF</li> </ul>
<b>Pared vascular</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mejora la función endotelial</li> <li>Inhibición SRAA: efectos en el remodelado y antihipertensivo</li> <li>↓ Infiltración de células inflamatorias en las placas</li> <li>Previenen rotura de la lámina elástica interna</li> <li>↑ Actividad fibrinolítica y ↓ trombosis</li> <li>Inmunomodulación</li> <li>↓ Valores de PCR</li> <li>“ Estabilización de la placa ”</li> </ul>

#### 1.3.5.2.1 Efecto antiinflamatorio

Un paso fundamental en el proceso aterosclerótico es el paso o trans migración de leucocitos a través de las células endoteliales. Este paso se encuentra favorecido por las moléculas de adhesión, las citocinas proinflamatorias y las quimiocinas. Las células implicadas son los monocitos y los linfocitos T que, a su vez, inducen

la expresión de estas moléculas reguladoras (ICAM-1, VCAM-1, integrina  $\beta_1$  y  $\beta_2$  y selectinas P y E)<sup>99-101</sup>.

Otra de las acciones de las estatinas es la reducción de citocinas antiinflamatorias y quimiotácticas, como IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, MCP-1 y el inmunomodulador CD40, así como su ligando CD40L. Las concentraciones solubles de CD40L están incrementadas durante los SCA<sup>102</sup> y han sido propuestas como predictoras de la incidencia de eventos en mujeres asintomáticas<sup>102</sup>. Este sistema está hiperactivado en pacientes con hipercolesterolemia, y actúa en la producción de citocinas, metaloproteinasas y factor tisular<sup>103,104</sup>.

Todas estas acciones antiinflamatorias parecen modularse a través de la acción directa de las estatinas sobre factores de transcripción. De ellos, el más extendido es el NF- $\kappa$ B; las estatinas inhiben su activación, y está implicado en los procesos de transmisión de señales desde el citosol hasta el núcleo celular<sup>105</sup>. En condiciones basales, el NF- $\kappa$ B en el citosol está compuesto por tres subunidades: p50, p65 y la subunidad inhibitoria I $\kappa$ B. Al ser un factor inducible, tras recibir un estímulo la subunidad inhibitoria se separa del heterodímero p50-p65 que, de esta forma, queda libre para que, atravesando el complejo del poro nuclear, alcance determinadas secuencias en los promotores de los diversos genes cuya expresión va a controlar<sup>106</sup>; entre ellos destacan los de diversas quimiocinas (MCP-1, IL-8), factor tisular (TF), y el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1)<sup>107</sup>. Datos recientes informan de la localización de este factor de transcripción en placas de pacientes con angina inestable<sup>108</sup>. A través de otra vía, mediante inhibición de Rho A y su cinasa, las estatinas son capaces de activar los PPAR  $\alpha$ ,  $\beta$ - $\delta$  y  $\gamma$  de manera dependiente de la dosis, efecto que puede ser revertido mediante la adición de

isoprenoides y colesterol<sup>109,110</sup>. Los PPAR constituyen una familia de receptores nucleares que son activados por ligandos a través de su unión con el receptor X del ácido retinoico (RXR), uniéndose a secuencias bien determinadas dentro de los promotores de diversos genes diana (PPER). Los PPAR están implicados en el control de la respuesta inflamatoria y la trombosis<sup>111</sup>; además, los PPAR ejercen su acción antiinflamatoria evitando la unión de otros factores de transcripción, como la proteína activadora 1 (AP-1) y NF-κB, a sus secuencias diana en el ADN<sup>112</sup>.

Las concentraciones de PCR en plasma se han correlacionado con el grado de inflamación sistémica<sup>113,114</sup>. Diversos estudios han informado de la acción de las estatinas reduciendo las concentraciones de PCR<sup>115,116</sup>. Los efectos de la reducción de los valores de PCR son independientes de los de colesterol (total o de las LDL), y se ha observado que las estatinas son especialmente eficaces en pacientes con concentraciones elevadas de PCR<sup>117,118</sup>.

Las estatinas ejercen un efecto inhibitorio sobre la acumulación de células inflamatorias en la pared vascular. La pravastatina, además de reducir el infiltrado de macrófagos, reduce la expresión de MMP-1, MMP-3, MMP-9 y factor tisular en animales de experimentación<sup>119</sup>, así como la actividad proteolítica de MMP-9 en macrófagos humanos en estudios *in vitro*. Otros grupos han demostrado estos mismos efectos en la metaloproteinasas con otras estatinas. Parte de los efectos negativos en el reclutamiento de células en la pared vascular de las estatinas radica en su capacidad de mantener la integridad de la barrera endotelial, impidiendo el paso de componentes del torrente circulatorio, como LDL y leucocitos. Además, bajo tratamiento con estatinas se produce un engrosamiento

de la íntima, así como un aumento de la cantidad de colágeno intersticial derivado de una disminución de la actividad colagenasa, acciones todas ellas que llevan a una estabilización de las placas de ateroma<sup>92</sup>. La atenuación de la proliferación de células musculares lisas sobre la capa fibrosa de las lesiones podría, paradójicamente, desestabilizar las lesiones, favoreciendo su rotura. Aun así, el efecto predominante es la estabilización de los componentes tanto celulares como extracelulares de las lesiones.

#### **1.3.5.2.2 Efecto inmunomodulador**

El conocimiento sobre el papel de la activación del sistema inmunitario durante el proceso de la ateromatosis es actualmente bien conocido así como la presencia de linfocitos T activados, tanto en sangre periférica como en el interior de las placas de ateroma de pacientes con SCA<sup>120,121</sup>. Estos linfocitos activados producen INF $\gamma$  que, al actuar sobre los monocitos que expresan su actividad procoagulante<sup>122</sup>, expresan además en su membrana el ligando de CD40. Éste, a través de su unión a los receptores CD40 en los macrófagos, las células endoteliales y CML, desencadena la expresión de diferentes mediadores inflamatorios<sup>102-104</sup>.

Además de iniciar la cascada activadora con el INF $\gamma$ , existen evidencias que sitúan en la sangre periférica y en el interior de la placa un tipo de linfocitos CD4+ que no expresan en su membrana CD28 (CD28null)<sup>123</sup>. Estos linfocitos poseen un potencial citotóxico mediado por las perforinas potenciado por la PCR al actuar sobre células endoteliales, lo que sugiere un mecanismo alternativo para la rotura de la placa.



El mecanismo por el cual se inicia esta cascada inmunoinflamatoria no se conoce bien en la actualidad. Existen muchas teorías al respecto; entre ellas destaca que distintos autoantígenos presentes en las placas de ateroma podrían, mediante mimetismo, iniciar una respuesta inmunitaria. Entre estos antígenos, se encuentran las proteínas de estrés, como la *heat shock proteína 70* (HSP70)<sup>124</sup> o las LDL oxidasas<sup>125</sup>. Como mecanismo alternativo ha ganado protagonismo el papel de los agentes infecciosos en la patogenia de la aterosclerosis, que en concierto con los factores de riesgo clásicos podrían acelerar el proceso de aterogénesis y precipitar eventos coronarios agudos<sup>126-128</sup>. Datos clínicos hablan a favor del efecto inmunomodulador de las estatinas, como lo evidencian la reducción en las tasas de rechazo, de la enfermedad vascular del injerto, así como la citotoxicidad mediada por células NK de pacientes que habían sido sometidos a trasplante cardíaco<sup>129</sup>. Además, se han observado mejores tasas de supervivencia en los pacientes trasplantados que recibían tratamiento hipolipemiante con estatinas.

Las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de tipo II, que se expresan sobre las membranas de células especializadas, desempeñan un importante papel en el control de la respuesta inmunitaria, así como en el rechazo del injerto. El grupo de Kwak ha puesto de manifiesto que las estatinas eran capaces de inhibir, en células endoteliales y monocitos, la expresión inducida por INF $\gamma$  y de moléculas MHC-II<sup>130,131</sup>.

La disminución de la expresión de moléculas MHC tipo II conlleva un descenso en la activación de los linfocitos T, así como su posterior expansión y proliferación,

sobre todo de la población Th1 que se encarga de segregar citocinas proinflamatorias<sup>132</sup>.

#### **1.3.5.2.3 Efecto antitrombótico**

El papel de las plaquetas en los SCA es actualmente irrefutable<sup>133,134</sup>. Las cifras elevadas de LDL incrementan la activación plaquetaria, fenómeno relacionado con un aumento de la biosíntesis de TxA<sub>2</sub>, cambios en la composición lipídica de la membrana a favor de los fosfolípidos, contenido de calcio en la plaqueta, así como con un aumento en la densidad de receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos<sup>135</sup>. Estudios tanto *in vitro* como *in vivo* han demostrado la actividad de las estatinas sobre la activación plaquetaria<sup>136,137</sup>. Existen varias hipótesis sobre el mecanismo implicado, entre ellas la reducción en la síntesis de TxA<sub>2</sub>, o bien la pérdida de inhibición del antiporte Na/H en la membrana de las plaquetas a consecuencia de un descenso en los valores plasmáticos de LDL<sup>138</sup>. Además, tanto *in vitro* como *in vivo* las estatinas han demostrado inhibir de forma considerable la expresión de factor tisular en las células de la pared vascular<sup>92,119</sup>. Por otro lado y dependiendo de las reducciones de las cifras de colesterol, las estatinas disminuyen el riesgo trombótico al reducir la producción plaquetaria de trombina<sup>139</sup>. El efecto fibrinolítico que ejercen las estatinas lo realizan al actuar sobre el balance activador de plasminógeno tisular y el inhibidor del activador del plasminógeno ocasionando un descenso en la síntesis del primero y un aumento de PAI-1, efectos relacionados con la inhibición de la prenilación proteínica<sup>140,141</sup>. Existen, pues, evidencias suficientes de la actividad antitrombótica de las estatinas, derivadas tanto de su acción hipolipemiente como de sus efectos independientes del colesterol.

### 1.3.5.2.4 Efecto sobre la pared vascular

La pérdida de la capacidad de producción de NO, así como la reducción excesiva de especies reactivas del oxígeno, lleva a una atenuación de la vasodilatación dependiente del endotelio, fenómeno crucial en el desarrollo de la disfunción endotelial. Las estatinas median una rápida mejoría en la vasodilatación dependiente del endotelio<sup>142,143</sup> ejerciendo estos efectos con el incremento de la estabilidad del ARNm de la óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS), inhibiendo la GTPasa RhoA<sup>144</sup>. En esta misma línea, el grupo de López Farré correlaciona la estabilidad del ARNm de la eNOS con la inhibición por las estatinas de la proteína EDIP (proteína inductora de disfunción endotelial)<sup>145-148</sup>. Por otro lado, las estatinas actúan inhibiendo la apoptosis endotelial y favoreciendo la liberación de progenitores endoteliales y la angiogénesis<sup>149-151</sup>, además, inhiben la expresión de la caveolina implicada en la compartimentación de la transducción de señales, aumentando la liberación de NO<sup>152,153</sup>.

Uno de los primeros cambios en el fenotipo endotelial es la expresión de diversas moléculas de adhesión, como E-selectina, ICAM-1 y VCAM-1, que permiten el rodamiento, la adhesión y la diapédesis de monocitos circulantes que, una vez superada la barrera endotelial, terminan por anclarse en el espacio subendotelial. Las estatinas disminuyen la expresión de estas moléculas<sup>154</sup>, así como la expresión de Cd11b y la adhesión de monocitos dependiente de dicho receptor<sup>155</sup>. Del mismo modo, inhiben la síntesis endotelial y monocítica de MCP-1<sup>156</sup>, así como la adhesión y estimulación linfocitarias mediante la inhibición de LFA-1 (CD11a/CD18) y la expresión de moléculas MHC-II en las células presentadoras de antígeno, respectivamente<sup>130,157</sup>. Por otro lado, las estatinas inducen una inhibición en la expresión de la preproendotelina y su producto final, la endotelina

1, el más potente de los vasoconstrictores conocidos y, además, en experimentos *in vitro*<sup>158</sup> aumentan la expresión y actividad de la eNOS<sup>159</sup>. En modelos experimentales aseguran la perfusión miocárdica, así como la permeabilidad de la microvascularización<sup>160</sup>.

Las estatinas son capaces también de disminuir la oxidación de LDL y hay evidencias de que las LDL oxidadas de los pacientes bajo tratamiento con estatinas contienen menor cantidad de lisofosfatidilcolina, fosfolípido con una potente capacidad de inducir disfunción endotelial<sup>161,162</sup>. De la disminución en la oxidación de las LDL en la pared vascular se derivan muchas de las acciones de las estatinas en la mejoría de la función endotelial, de forma indirecta disminuyendo la formación de células espumosas a partir de los macrófagos y las CML.

Las CML desempeñan un papel fundamental en el inicio y mantenimiento de la lesión aterosclerótica. Además, intervienen en la patogenia de la reestenosis postangioplastia y en la enfermedad vascular del injerto. Al recibir el estímulo de diversas citocinas liberadas por las células vecinas en el interior de la pared vascular, las CML inician el proceso de proliferación y migración desde la íntima, así como activación de su fenotipo sintético<sup>9,163</sup>. Las estatinas han mostrado *in vitro* disminuir tanto la proliferación como la migración de CML, en modelos animales en los que no se han modificado las concentraciones de colesterol<sup>164,165</sup>. Además, las estatinas inducen la apoptosis dependiente de la dosis en los cultivos de CML y células endoteliales<sup>166,167</sup>. Sin embargo, estas acciones antiproliferativas no se han podido observar *in vivo* y con dosis de estatinas lipofílicas difícilmente alcanzables en humanos<sup>168</sup>. Aunque Serruys et al. no pudieron evidenciar una

disminución de la tasa de reestenosis tras angioplastia en pacientes tratados con fluvastatina en el estudio FLARE<sup>169</sup>, en el estudio LIPS se demostró un aumento de las tasas de supervivencia postangioplastia bajo tratamiento con fluvastatina<sup>170</sup>.

Todos estos efectos lípido-independientes, muestran que siendo importantes los efectos hipolipemiantes de las estatinas, no lo son menos sus efectos pleiotrópicos, por lo que deberemos tenerlos en cuenta en la práctica clínica.

### **1.3.5.3 Efectos adversos**

En general, las estatinas son bien toleradas pero se asocian a varios efectos adversos.

#### *- Trastornos gastrointestinales*

Dispepsia, náuseas, flatulencia, molestias abdominales, diarrea.

#### *- Toxicidad muscular*

Este efecto adverso puede ir desde las mialgias (dolor muscular o debilidad muscular con un valor normal de creatin kinasa (CK), o ligeramente aumentado) hasta formas más graves, como la miopatía (dolor y/o debilidad más la presencia de CK muy elevada, generalmente >10 veces el límite alto de la normalidad) o la rabdomiolisis (afección muscular grave, con debilidad y dolor muscular, presencia de CK muy elevada, mioglobinuria y fallo renal). Este efecto adverso está asociado con el tipo de estatina utilizada y con factores que aumentan las concentraciones séricas de estatinas como superficie corporal pequeña, edad avanzada, insuficiencia renal o hepática, diabetes, hipotiroidismo y el uso de fármacos que interaccionen con el metabolismo de las estatinas como son la ciclosporina,

antifúngicos, antagonistas del calcio y la amiodarona. La cerivastatina (retirada hace años del mercado), fue la primera estatina asociada con la complicación de rabdomiolisis (3,16 casos /millón). En general, la afección más frecuente es la mialgia sin elevación de la CK. La incidencia de la miopatía es baja (<1%). En un meta-análisis realizado por Kapoor et al.<sup>171</sup>, se observó un incremento de CK (10 veces los límites normales) sólo ligeramente más frecuente en los pacientes que tomaban estatinas frente a los que tomaron placebo (0,17 vs 0,13).

*- Hepatotoxicidad*

Anorexia, pérdida de peso, aumentos reversibles de transaminasas y hepatitis. En un 1% de los pacientes tratados aparece un incremento de los valores de transaminasas de más de 3 veces el límite superior de la normalidad. Esta reacción adversa depende de la dosis y se recomienda determinar los valores de transaminasas en condiciones basales y después de 3-6 meses de tratamiento; si los valores son normales no es necesario repetir la determinación más de una vez cada 6-12 meses.

Otros

Cefaleas, neuropatías periféricas, dificultad para dormir y concentrarse, sueños vívidos y enrojecimiento cutáneo.

### **1.3.6 Indicaciones**

*- Hipercolesterolemia Tipo IIa y IIb*

Pacientes homocigóticos carecen de receptores LDL, por lo tanto, poco efecto terapéutico.

### *- Hiperlipidemias Tipo III, IV o V*

Estos pacientes también pueden beneficiarse, aunque frecuentemente se administran con otros hipolipemiantes.

### *- Prevención primaria y secundaria de enfermedad cardiovascular*

Dos estudios de prevención primaria, WOSCOPS<sup>87</sup> y AFCAPS/TexCAOS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study)<sup>172,173</sup>, y cinco estudios de prevención secundaria, MIRACL<sup>85</sup>, 4S<sup>86</sup>, CARE<sup>88</sup>, HPS<sup>89</sup> y LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease)<sup>174</sup>, han analizado los efectos de diversas estatinas y han demostrado que el tratamiento con estatinas reduce significativamente la morbimortalidad cardiovascular en pacientes hiper o normocolesterolémicos, con o sin arteriopatía coronaria previa.

La reducción del colesterol ligado a cLDL con estatinas se ha convertido en la última década en parte del régimen del tratamiento estándar de los pacientes con enfermedad coronaria establecida. La Third Joint Task Force of European and Other Societies en Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice recomendaba en 2003 un objetivo de cLDL <100 mg/dl en los pacientes con ECC<sup>175</sup>. Sin embargo, el Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel introdujo posteriormente un nuevo objetivo, <70 mg/dl para pacientes con riesgo muy alto<sup>176</sup> y el estudio IDEAL (Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering)<sup>177</sup> reflejó que la reducción del cLDL, más intensa de lo habitual en pacientes con IM previo, podría prevenir los 68 primeros eventos cardiovasculares en 1000 pacientes y sin un incremento en la mortalidad no cardiovascular u otras reacciones adversas graves. Estas recomendaciones se mantienen actualmente en el Sixth Joint Task

Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice<sup>178</sup>.





## **2. JUSTIFICACIÓN**



La cirugía de revascularización miocárdica constituye en ocasiones el tratamiento de elección de los pacientes que presentan patología arteriosclerótica en las arterias coronarias. Sin embargo, este tratamiento, además de suponer un riesgo importante para el paciente, es paliativo debido, entre otras causas a la progresión del proceso aterosclerótico que determinará a largo plazo la aparición de nuevas lesiones en las arterias nativas del paciente así como en los injertos.

Por otra parte, los pacientes remitidos para cirugía cardíaca son cada vez más complejos, ya que en general presentan la patología coronaria más severa o han sido sometidos a procesos de revascularización percutánea, por lo que presentan un mayor riesgo quirúrgico en la actualidad. Asimismo, actualmente la cirugía coronaria se practica en pacientes de mayor edad, con mayor tasa de patologías asociadas (diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, hipertensión arterial, patología arteriosclerótica severa en otros territorios vasculares, broncopatía crónica y peor clase funcional).

Por todo ello, los esfuerzos investigadores se dirigen actualmente a mejorar el proceso perioperatorio, intentando disminuir la morbimortalidad asociada al daño quirúrgico, y por otra parte a intentar rentabilizar la cirugía proporcionando una mayor permeabilidad a medio/largo plazo de los injertos, lo que mejoraría la calidad de vida de nuestros pacientes, así como su supervivencia.

Desde el punto de vista farmacológico, diferentes líneas de investigación han puesto de manifiesto los efectos beneficiosos del tratamiento con “estatinas” (moléculas inhibidoras de la 3-hidroxi-3metilglutaril HMG-CoA reductasa) en el

proceso perioperatorio de los pacientes sometidos a revascularización miocárdica. En este sentido, sabemos que las estatinas, previenen o retrasan la aparición de eventos isquémicos en pacientes con alto riesgo de desarrollar la enfermedad aterosclerótica. Por supuesto, la contribución de la hipercolesterolemia en el desarrollo de la formación de la placa arteriosclerótica y de la disfunción endotelial parece clara. Pero además, las estatinas, no sólo disminuyen los niveles de cLDL, sino que también podrían estar envueltas en diferentes procesos tales como:

- mejoría de la función endotelial,
- disminución de la vasoconstricción,
- disminución o supresión de la respuesta inflamatoria
- y reducción de la trombosis perioperatoria,

que hipotéticamente contribuirían a mejorar la morbimortalidad de los pacientes sometidos a cirugía coronaria.

Desde el punto de vista clínico, diferentes estudios han puesto de manifiesto cómo las estatinas podrían influir en los resultados quirúrgicos a largo plazo así como reducir los eventos isquémicos en pacientes con y sin riesgo de enfermedad cardiovascular. Dichos estudios demostrarían el efecto beneficioso de dichos fármacos en la disminución lipídica, así como su participación en la preservación de la función endotelial.

En este sentido, podemos diferenciar varios tipos de líneas de investigación que apoyarían nuestro trabajo:

- *Prevención primaria.*

Los estudios llevados a cabo evaluando los efectos de la disminución lipídica en adultos sin enfermedad cardiovascular (AFCAPS/TEX y WOSCOPS)<sup>79,172</sup> han puesto de manifiesto una significativa disminución del nivel de lípidos en sangre en los pacientes sometidos a tratamiento con pravastatina y lovastatina frente a placebo, lo que se manifiesta por una disminución de los eventos cardiovasculares.

- *Prevención secundaria.*

a). En pacientes que habían sufrido un evento coronario (IAM o angina).

Los estudios 4S<sup>86</sup>, CARE<sup>88</sup>, LIPID<sup>174</sup> y HPS<sup>89</sup>, demuestran que el tratamiento con estatinas mejora la supervivencia y disminuye los eventos isquémicos en pacientes con enfermedad coronaria conocida.

b). En pacientes sometidos a una revascularización.

El Estudio Post-CABG<sup>179</sup>, se diseñó para determinar si el tratamiento con estatinas (lovastatina) podría prevenir o retrasar la progresión de enfermedad arteriosclerótica en pacientes sometidos a revascularización miocárdica con injertos venosos y, por lo tanto, reducir los eventos isquémicos en un período entre 1 y 11 años. Este ensayo multicéntrico puso de manifiesto mediante estudios angiográficos una disminución de la progresión de la enfermedad arteriosclerótica, aumentando el diámetro del injerto venoso y mejorando su permeabilidad, lo que se tradujo en una reducción de eventos clínicos y en una mejoría de la supervivencia.

El estudio CARE<sup>88</sup>, comparando pravastatina con placebo en pacientes sometidos a revascularización miocárdica mediante cirugía o mediante revascularización percutánea, durante un periodo de seguimiento de 5 años, puso de manifiesto una reducción en la incidencia de IAM y una disminución de la mortalidad de causa cardiovascular en pacientes sometidos a tratamiento con pravastatina, así como una menor incidencia de reintervenciones.

- *Potenciando la protección miocárdica durante la revascularización coronaria.*

A raíz del estudio MIRACL<sup>85</sup>, donde se pone de manifiesto cómo el tratamiento precoz e intensivo con estatinas reduce los eventos isquémicos en pacientes con síndrome coronario agudo, se comienza a trabajar desde el punto de vista experimental, en el papel que las estatinas podrían jugar en la protección miocárdica durante el proceso de revascularización coronaria. En este sentido, Chan et al.<sup>180</sup>, han puesto de manifiesto una reducción de la mortalidad en pacientes que estaban recibiendo estatinas antes de ser sometidos a un tratamiento de revascularización percutánea, efecto que persistió más allá de 6 meses. Asimismo, Walter et al.<sup>181</sup>, encontraron una disminución de los eventos isquémicos en aquellos pacientes con niveles altos de proteína C-reactiva en el momento de implantación de un stent coronario, y que estaban tomando estatinas previo al procedimiento. Este resultado proporciona una prueba más del papel de las estatinas en disminuir la respuesta inflamatoria. Por otra parte, Muhlestein et al.<sup>182</sup>, estudiaron los efectos de la prescripción intrahospitalaria de estatinas en pacientes hospitalizados por episodios de síndrome coronario agudo frente a aquellos pacientes que comenzaban el tratamiento tras el alta hospitalaria y observaron una disminución de la mortalidad (15,7% versus 11,7%;  $p=0,05$ ) en los pacientes que habían iniciado el tratamiento en el hospital.

A pesar de todos estos datos, en Europa, el estudio EUROASPIRE III puso de manifiesto que sólo el 88,8% de los pacientes con cardiopatía isquémica estaban recibiendo tratamiento hipolipemiante, y que, de estos, casi el 43% no alcanzan los objetivos de control<sup>183</sup>.

Del mismo modo, el segundo Proyecto de Evaluación de Tratamiento de Lípidos (LTAP-2) mostró que la proporción de pacientes que no han alcanzado los objetivos de cLDL según las directrices nacionales se sitúa entre el 16 y el 53% en 9 países de todo el mundo<sup>184</sup>.

A esta situación se suma que a pesar de las evidencias que avalan el beneficio de estos fármacos en los pacientes cardiovasculares, los cirujanos se han mostrado hasta ahora algo reacios a iniciar esta terapia en el período postoperatorio inmediato, y por supuesto a comenzarla en el período preoperatorio. Persiste la idea de que el seguimiento a largo plazo de estos pacientes no es del cirujano y que por tanto, la responsabilidad de iniciar la terapia hipolipemiante y seguimiento posterior es del médico de referencia o de su cardiólogo, así como, que las estatinas pueden tener efectos secundarios que influirán en los resultados del paciente. Sin embargo, los datos de que disponemos hasta el momento nos hacen pensar en la posibilidad de un efecto beneficioso durante el período perioperatorio en los pacientes sometidos a revascularización miocárdica mediante cirugía.

Estos efectos beneficiosos, serían derivados de:

1. *La influencia de las estatinas en las alteraciones precoces derivadas de una revascularización miocárdica.*



El daño endotelial se pone de manifiesto en los injertos que van a ser utilizados para la revascularización, pudiendo acontecer oclusiones precoces de dichos injertos secundarias a la pérdida de endotelio y, como consecuencia a la trombosis local asociada. La adhesión plaquetaria, los depósitos de fibrina, y por lo tanto, los consiguientes procesos que se pueden poner en marcha, podrían ser modulados por las estatinas.

### *2. El papel de las estatinas en la regeneración de la capa endotelial.*

El proceso de regeneración endotelial en los lugares de disrupción iatrogénica, resulta como consecuencia de la migración y proliferación de células endoteliales, desde el endotelio viable adyacente al lugar del daño. Además, otras células circulantes derivadas de la médula ósea son capaces de emigrar a los lugares donde el endotelio está dañado e incorporarse a dicha capa en proceso de regeneración. Estudios previos sugieren que las estatinas movilizarían las células progenitoras endoteliales en la médula ósea.

### *3. Efectos plaquetarios de las estatinas.*

Diferentes estudios han puesto de manifiesto cierta influencia de las estatinas sobre la función plaquetaria. En este sentido, Alfon J. et al.<sup>185</sup> publican una disminución de los depósitos plaquetarios secundaria a la administración de atorvastatina en vasos dañados, lo que sugeriría que las estatinas pueden reducir el riesgo de trombosis asociada a erosiones de la superficie de los vasos. Evidentemente estos hallazgos podrían ser beneficiosos en pacientes sometidos a revascularización miocárdica, ya que podrían disminuir la incidencia de oclusión aguda del injerto.

4. *Estatinas y fibrinólisis local.*

Estudios “in vivo” e “in vitro”, muestran cómo las estatinas inducen la producción de tPA (activador tisular del plasminógeno), lo que podría favorecer la permeabilidad de los injertos.

5. *Efectos sobre la respuesta inflamatoria.*

En estudios clínicos preliminares, diferentes datos han puesto de manifiesto diferentes acciones antiinflamatorias de las estatinas en pacientes sometidos a revascularización miocárdica. En este sentido, Brull et al.<sup>186</sup> observaron un menor incremento de los niveles en plasma de interleukina-6 (IL-6) en aquellos pacientes que habían recibido tratamiento crónico con estatinas antes de la cirugía respecto a los que no. Sin embargo, otros autores no han encontrado diferencias significativas en los parámetros inflamatorios de estos pacientes cuando se administra una dosis de 40 mg de atorvastatina como dosis única la mañana de la cirugía. Estos datos irían a favor de la administración de estatinas de forma crónica previo al proceso quirúrgico.



### **3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



Teniendo en cuenta los trabajos mencionados, y como continuación de la línea de investigación comenzada hace algunos años en nuestro Instituto del Corazón, y que ha dado como fruto la presentación de varios trabajos, y comunicaciones a congresos, así como la lectura de dos tesis doctorales, nos planteamos llevar a cabo este trabajo con la siguientes

### 3.1 HIPÓTESIS DE TRABAJO

Nuestras hipótesis son:

1).- La cirugía de revascularización miocárdica produce una respuesta inflamatoria local y generalizada, con daño microvascular asociado a mecanismos de disfunción endotelial, y protrombóticos. Este estado será el responsable de una mala evolución de algunos pacientes no sólo precozmente, sino también a medio plazo, que traería como consecuencia una mayor estancia hospitalaria, un mayor número de complicaciones en el postoperatorio inmediato y un mayor número de eventos posteriores,

2).- Los efectos antiinflamatorios de la atorvastatina, durante la cirugía de revascularización miocárdica serían independientes de su actividad hipolipemiente, lo que indicaría la posibilidad de que altas dosis de este fármaco actuaría de una forma beneficiosa en el período perioperatorio de estos pacientes siendo superior dicho beneficio frente a dosis bajas.

Nuestra **Hipótesis principal** es que el tratamiento perioperatorio con estatinas tiene efectos beneficios a distintos niveles

- mejora la función microvascular coronaria

- influye beneficiosamente en la oclusión aguda del injerto, a través de su actuación en diferentes niveles tales como respuesta inflamatoria, trombosis precoz, fibrinólisis, fibrinógeno, etc.
- mejora, por lo tanto, la evolución clínica de los pacientes sometidos a revascularización miocárdica.

## 3.2 OBJETIVOS

El **objetivo principal** planteado en este trabajo es:

Demostrar que la atorvastatina administrada perioperatoriamente a dosis superiores a las que consiguen un efecto hipolipemiante, ejerce un factor protector a nivel global frente a la agresión de la revascularización coronaria, mejorando la evolución funcional y clínica en el postoperatorio inmediato y durante los primeros meses tras la cirugía.

1. Dentro de esta línea de trabajo el **primer objetivo** es demostrar que la mejoría de la función microvascular mediante el cálculo de la reserva coronaria y otras variables ecocardiográficas en pacientes tratados perioperatoriamente con atorvastatina a dosis altas es superior al grupo de dosis bajas.
2. El **segundo objetivo** es determinar si el tratamiento con altas dosis de atorvastatina está asociado a una menor incidencia de eventos cardiológicos y complicaciones postquirúrgicas respecto al tratamiento con dosis bajas.

3. El **tercer objetivo** es determinar si la atorvastatina administrada perioperatoriamente a altas dosis consigue alcanzar los objetivos de perfil lipídico recomendado (cLDL <70 mg/dl) sin aumentar el riesgo de efectos adversos.





## **4. PACIENTES Y MÉTODO**



## **4.1 CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El estudio está aprobado por el comité ético de investigación clínica (CEIC) del Hospital Ramón y Cajal.

El ensayo se ha llevado a cabo de acuerdo a las recomendaciones para ensayos clínicos y evaluación de fármacos en el hombre, que figuran en la Declaración de Helsinki, revisada en Tokio, Venecia, Hong-Kong, Sudáfrica y Edimburgo (2000) y en la actual Legislación Española en materia de ensayos clínicos.

Se garantiza la absoluta confidencialidad en la información obtenida en este estudio máxime en lo concerniente al envío y manejo de los datos a terceros según la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de Diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal, La ley 41/2002, de 14 de Noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, y la ley 14/2007, de 3 Julio, de Investigación biomédica, que garantiza el respeto a la calidad de los proyectos de investigación biomédica y el respeto a la dignidad de las personas durante su consecución.

### **Consentimiento informado**

Todos los sujetos participantes antes de iniciar el estudio fueron informados del mismo y dieron su consentimiento por escrito para participar en él. Al paciente se le entregó una copia de esta hoja de información para que se la llevara consigo.

### **Dispositivos de seguridad y confidencialidad**

La información difundida y obtenida por la puesta en marcha del presente estudio es considerada confidencial y será tratada en todo momento como tal. Los

sujetos del estudio se identifican mediante una codificación distinta del número de historia o cualquier otro código identificativo del paciente. Cumpliendo con la ley de protección de datos, los datos personales y clínicos de los pacientes se mantuvieron disociados en todo momento, es decir, únicamente una persona del estudio custodiaba el listado con el código asignado y algún dato identificativo del número del paciente (número de historia), lo que permitía consultar y comprobar algún dato en caso de que fuera necesario, garantizando la trazabilidad del estudio.

Tanto los investigadores responsables del ensayo clínico, como un representante de las Autoridades Sanitarias tenían acceso a la información registrada a lo largo del estudio. En caso de publicación de los resultados del estudio no se revelará la identidad de los voluntarios.

#### Seguro

De acuerdo con la Legislación Española (Real Decreto 223/2004), el estudio dispuso de un seguro de responsabilidad civil, con vistas a eventuales adversidades que pudieran recaer en los sujetos incluidos en el ensayo y derivadas de la medicación en estudio.

#### Seguridad y efectos adversos del tratamiento con estatinas

El equipo investigador realizó un seguimiento de los posibles acontecimientos adversos que pudieran surgir a lo largo del estudio, recogándose el momento de aparición, su duración, intensidad, curso y desenlace, a fin de realizar una evaluación de la relación de causalidad entre el acontecimiento adverso y el medicamento.

## 4.2 DISEÑO DEL ESTUDIO

El trabajo se diseña como un ensayo clínico aleatorizado en pacientes con cardiopatía isquémica e indicación de revascularización coronaria con arteria mamaria interna. Se desarrolla en el Hospital Ramón y Cajal de Madrid durante el período comprendido entre Enero 2006 y Diciembre 2008.

### 4.2.1 Sujetos del estudio

Los pacientes que durante el período de estudio cumplieron los criterios de inclusión, no cumplieron los criterios de exclusión y aceptaron la participación en el estudio firmando el consentimiento informado, fueron aleatorizados en dos grupos.

- ❖ Grupo a: Protección perioperatoria intensiva con 80 mg de atorvastatina.  
Estos pacientes comenzaron de 3 a 10 días antes de la cirugía a tomar 80 mg de atorvastatina, tratamiento que debían seguir sin suspender en ningún momento durante 4 meses postintervención. Los pacientes que no cumplieron el tratamiento fueron sacados del estudio.
  
- ❖ Grupo b: Protección perioperatoria con 10 mg de atorvastatina (dosis mínima eficaz demostradas en la prevención de enfermedad cardiovascular)  
Estos pacientes comenzaron de 3 a 10 días antes de la cirugía a tomar 10 mg de atorvastatina, tratamiento que debían seguir sin suspender en ningún momento durante 4 meses postintervención. Los pacientes que sufrieron cambios del tratamiento fueron sacados del estudio.

Los pacientes se aleatorizaron, cuando ingresaron para su intervención o previamente cuando acudieron a la consulta de información preoperatoria (entre 3 a 10 días antes de la cirugía). La secuencia de aleatorización permaneció en todo momento oculta a los investigadores y el tratamiento a seguir en cada caso fue enmascarado por el Servicio de Farmacia del hospital.

#### **4.2.2 Criterios de inclusión:**

- ❖ Edad entre 35 y 75 años.
- ❖ Diagnosticados de cardiopatía isquémica y con indicación de revascularización quirúrgica de la arteria Descendente Anterior (DA).
- ❖ Revascularización quirúrgica de la DA con arteria mamaria interna izquierda.
- ❖ Consentimiento informado para participar en el estudio firmado por escrito.

#### **4.2.3 Criterios de exclusión:**

- ❖ Historia de anafilaxia o intolerancia a atorvastatina.
- ❖ Lesiones valvulares asociadas que requieran sustitución valvular.
- ❖ Revascularización de la DA mediante injerto venoso de safena.
- ❖ Existencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- ❖ Existencia de bloqueo aurículo-ventricular.
- ❖ Revascularización en el contexto de un Síndrome Coronario Agudo.
- ❖ Patología psiquiátrica activa, o tratamiento antidepresivo que pueda alterar su participación en el estudio.
- ❖ Mujeres embarazadas y/o en periodo de lactancia

Tomando como referencia un valor basal de la reserva coronaria de 2,1 y una desviación típica de 0,7 según los datos obtenidos de la tesis de Raquel Campuzano<sup>187</sup> y publicaciones afines, para tener una probabilidad del 80% (potencia estadística) de detectar una diferencia real en la reserva coronaria mayor o igual a 0,4 (20%) (diferencia mínima clínicamente relevante) entre uno y otro grupo de tratamiento y asumiendo un error  $\alpha$  del 5%, el número de sujetos que fue necesario estudiar se estableció en 37 pacientes por grupo, de acuerdo con la fórmula:

$$n = \frac{2f^2_{(1-\alpha, 1-\beta)} + 0,25z^2_{(1-\alpha)}}{d_t^2}$$

Considerando un 10% de pérdidas se incrementó la muestra a 41 pacientes por grupo, 82 pacientes en total.

#### 4.2.4 Plan de trabajo

##### Consulta preoperatoria o primer día de ingreso hospitalario:

- ❖ Consentimiento informado
- ❖ Aleatorización
- ❖ Historia, datos epidemiológicos y datos de interés clínico
- ❖ Comienzo de tratamiento con estatinas

##### 1er día de ingreso hospitalario:

- ❖ Extracción de sueros para análisis
- ❖ Ecocardiograma basal para valoración de fracción de eyección (FE) previa a la cirugía.
- ❖ Doppler de TSA (troncos supraaórticos)



- ❖ Evaluación cognitiva mediante diferentes tests psicológicos realizados por el Servicio de Psiquiatría (sesión de 45 minutos)

##### Día de la intervención:

- ❖ Inducción anestésica: Extracción serológica.
- ❖ Intervención: Datos de la intervención
- ❖ Ingreso en UVI: Extracción serológica. Historia de complicaciones y reacciones adversas

##### Ingreso en planta de hospitalización:

- ❖ Recogida de datos de historia clínica, así como posibles complicaciones

##### Día del alta domiciliaria

- ❖ Historia de complicaciones
- ❖ Ecocardiograma basal
- ❖ Extracción serológica

##### 1 mes post cirugía (en consulta externa):

- ❖ Evolución clínica, historia de complicaciones y reacciones adversas
- ❖ Extracción serológica
- ❖ Ecocardiograma basal y ecocardiograma con dipiridamol: Estudio de reserva coronaria y de isquemia miocárdica

##### 4 meses post cirugía (en consulta externa):

- ❖ Evolución clínica, historia de complicaciones y reacciones adversas
- ❖ Extracción serológica
- ❖ Ecocardiograma basal y ecocardiograma con dipiridamol
- ❖ Test cognitivos

12 meses post cirugía (seguimiento telefónico y consulta archivos hospital):

- ❖ Evolución clínica, historia de complicaciones, tratamiento hipolipemiente actualizado

Las muestras extraídas en los diferentes momentos consistían en:

Primer día de ingreso hospitalario (7 muestras de sangre)

Con cuatro muestras de sangre se realizaron las pruebas rutinarias necesarias para la valoración preoperatoria del paciente

- ❖ Una muestra para la realización del hemograma en el laboratorio de hematología
- ❖ Una muestra para el estudio básico, hepático, de lípidos y CPK en el laboratorio de bioquímica
- ❖ Una muestra para el estudio de hemostasia en el laboratorio de hematología.
- ❖ Una muestra para estudio de pruebas cruzadas en el laboratorio de banco de sangre.

Las otras tres muestras de sangre se utilizaron para cuantificar los distintos marcadores de inflamación por parte del Servicio de Bioquímica que tras centrifugarlas en frío, se trasvasaba el sobrenadante en 2 ó 3 alícuotas a criotubos y posteriormente se etiquetaban con un código y almacenaban en un congelador a -80°C hasta su posterior análisis. Los marcadores inflamatorios analizados fueron PCR ultrasensible (PCR-us), BNP, C3, C4, dímero D, ICAM-1, MMP-9, MPO, tPAI-1, IL-6, IL-10, CD40L, IFN gamma, MCP-1 TNF-alfa y adiponectina.

Día de la intervención (3 muestras de sangre en la inducción anestésica y 3 muestras al finalizar la intervención en la unidad de cuidados intensivos-UCI)

Estas muestras seguían el proceso antes mencionado para su almacenamiento a -80°C hasta su posterior análisis.

Día del alta domiciliaria (6 muestras de sangre)

Estas muestras correspondían a las mismas extraídas el día del ingreso excepto la destinada al banco de sangre para pruebas cruzadas.

1 mes post cirugía y 4 meses post cirugía (5 muestras de sangre):

Tres muestras seguían el proceso antes mencionado para su almacenamiento a -80°C hasta su posterior análisis.

Dos muestras se destinaban para el análisis bioquímico y hemograma según el procedimiento clínico habitual. Este plan de trabajo se resume en la *Tabla 6*.

**Tabla 6. Esquema de trabajo**

	Ingreso	Cirugía	UCI	Alta hospitalaria	1 mes	4 meses	12 meses
Datos paciente	X						
Datos cirugía		X					
Datos cardiológicos							
• Ecocardiograma	X			X	X	X	
• RC					X	X	
Datos analíticos							
• Marcadores de inflamación (3 tubos)	X	X	X	X	X	X	
• Bioquímica*	X			X	X	X	
• Hemograma	X			X	X	X	
• Hemostasia	X			X			
Eventos		X	X	X	X	X	X
Tests cognitivos	X					X	

\*Estudio básico, hepático, de lípidos, CPK.

### 4.2.5 Variables e instrumentos de medida

#### Datos epidemiológicos básicos y factores de riesgo cardiovascular

❖ Edad, sexo, datos de filiación

❖ Hipertensión arterial (HTA):

Se consideró HTA si existía informe médico que refiriera dicho antecedente personal, si tomaba tratamiento antihipertensivo no atribuible a otra patología o si presentaba tensiones arteriales elevadas (sistólica >140 mmHg o diastólica >90 mmHg) en más de dos tomas.

❖ Dislipemia:

Se consideró dislipémico si existía informe médico que refiriera dicho antecedente personal, si recibía tratamiento hipolipemiente tipo estatinas, resinas o fibratos, si aportaba analítica previa con colesterol total > 200 mg/dl o triglicéridos > 200 mg/dl.

❖ Diabetes Mellitus:

Se consideró dislipémico si existía informe médico que refiriera dicho antecedente personal, si recibía tratamiento con hipoglucemiantes orales y/o insulina o si aportaba analítica previa con glucemia basal >126 mg/dl.

❖ Tabaquismo:

Se consideró fumador actual quien consumiera o hubiera consumido cualquier tipo de tabaco en cualquier cantidad durante el último mes a la anamnesis clínica. No fumador incluía al exfumador desde hace más de un mes y al que no ha fumado nunca.

❖ Antecedentes de enfermedad coronaria:

Angina, IAM o revascularización previa.

❖ Obesidad:

IMC > 30

❖ Insuficiencia renal:

Tasa de filtrado glomerular (TFG) o aclaramiento de creatinina estimados  
< 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

❖ Índice PARSONNET

Escala de estratificación del riesgo quirúrgico en cirugía cardíaca.

❖ Índice EUROSCORE

Escala de estratificación del riesgo quirúrgico en cirugía cardíaca.

❖ Clasificación funcional NYHA (New York Heart Association)

❖ Clasificación funcional CCS (Canadian Cardiology Society)

❖ Cirugía previas

#### Tratamiento farmacológico

Se registró toda la medicación tomada por el paciente en los últimos tres meses con especial interés en aquellos fármacos que podían tener influencia en la función endotelial o en el proceso inflamatorio:

❖ Estatinas

❖ IECAs o ARAII (inhibidor de enzima convertidora de angiotensina o antagonista de los receptores de angiotensina II)

❖ Betabloqueantes

❖ Calcioantagonistas

❖ Nitritos

❖ Ácido acetilsalicílico

❖ Clopidogrel

❖ Sintrom

Datos angiográficos de su enfermedad coronaria

- ❖ Localización de la lesión en la DA: proximal, media y distal
- ❖ Número de lesiones de la DA
- ❖ Severidad de la lesión DA: % obstrucción
- ❖ Lesiones >50 % en otras coronarias diferentes a la DA
- ❖ Calidad del vaso distal (mm): se considera buen vaso distal aquel con diámetro igual o superior a 2 mm.

Datos quirúrgicos

- ❖ CEC o no CEC
- ❖ Tiempo CEC
- ❖ Tiempo isquemia
- ❖ N° bypass
- ❖ Revascularización completa o incompleta

Parámetros bioquímicos

- ❖ Marcadores de inflamación clásicos. PCR-us y complemento (C3 y C4)
- ❖ BNP y dímero D
- ❖ Citocinas: IL-6, IL-10, IFN gamma, TNF alfa
- ❖ Marcadores de inflamación endotelial: sICAM-1, y MCP-1
- ❖ Marcadores de activación monocito-macrófago: MPO, MMP-9.
- ❖ Marcadores de activación plaquetas: sCD40L
- ❖ Marcadores de estado protrombótico: tPAI-1
- ❖ Adiponectina

Se seleccionaron uno o varios marcadores implicados en cada una de las fases del proceso inflamatorio que tiene lugar durante la aterosclerosis, según se muestra en la *Tabla 7*.

**Tabla 7. Marcadores inflamatorios**

	Célula	Marcador	Otros
Disfunción endotelial	Endotelial	ICAM, MCP1, IL6	
Inflamación	Linfocito	IFN	
	Monocito-macrófago	IL6, IL10, TNF, IFN	
	Hepatocito	PCR, C3, C4	
	Adipocitos	Adiponectina	
Proteólisis Trombosis	Monocito-macrófago	MMP9, MPO	PAPP-A
	Plaqueta	CD40L	P-selectina
	Endotelial, hepatocito	tPAI	Fibrinógeno, dímero D

#### Estudio cardiológico

##### ❖ Ecocardiograma normal

Se realizó un ecocardiograma al ingreso, al alta, al mes y a los 4 meses, empleando en todos los estudios el mismo equipo (ATL HDI 5000) y el mismo ecocardiografista experto.

Se determinaron los siguientes parámetros con una sonda de 2-4 mHz:

- Diámetros de cavidades

- Volumen telediastólico de ventrículo izquierdo (VTDVI)

VTDVI superior a 75 ml/m<sup>2</sup> se consideran patológicos

- Volumen telesistólico de ventrículo izquierdo (VTSVI)

VTSVI superior a 25 ml/m<sup>2</sup> se consideran patológicos

- FE por método Simpson biplano

considerando patológico una FE inferior a 55%

- Análisis de motilidad segmentaria

en una segmentación de 16 segmentos, índice de motilidad regional (IMR) global y el IMR de los segmentos dependientes de la descendente anterior. Se clasificó cada segmento de acuerdo a la motilidad y el engrosamiento sistólico, con una puntuación que varía de 1 a 4, siendo 1 contractilidad normal, 2 hipocinesia, 3 acinesia y 4 discinesia. El IMR se obtiene al sumar las puntuaciones y dividir entre el número de segmentos visualizados. De esta forma se obtiene un parámetro que es independiente de la clasificación segmentaria utilizada y del número de segmentos utilizados. Este índice es una medida fácil de obtener en la que se integran la extensión y la severidad de la isquemia. Se consideró patológico un IMR superior a 1.

Otros parámetros medidos fueron:

- frecuencia cardíaca
- tensión arterial: sistólica y diastólica
- grosor íntima-media (GIM)

❖ Ecocardiograma de estrés

El ecocardiograma de estrés supone la utilización de los ultrasonidos como técnica de imagen que se asocia a una situación de sobrecarga (ejercicio físico o fármacos), permitiendo objetivar las consecuencias de la isquemia miocárdica, habitualmente comprobando una anomalía regional de la función sistólica, pero también una disfunción global sistólica o regional y/o global diastólica.



Se realizó el estudio no invasivo del flujo y reserva de flujo coronario con ecocardiografía doppler transtorácica, obteniendo la reserva coronaria (RC) en los pacientes tratados perioperatoriamente con estatinas al mes de la cirugía y a los 4 meses postcirugía.

El estudio fue realizado siempre por el mismo observador, que desconocía el tratamiento de los pacientes con un equipo ATL HDI 5000 y con una sonda 2-4 mHz. El paciente se coloca en decúbito lateral izquierdo y se localiza la ventana donde mejor se obtiene un registro del plano de 4 cámaras apical anotando a qué distancia de la pared se encuentra el surco interventricular. Desde el mismo punto se comienza con una sonda de 5-8 mHz analizando a una profundidad menos de 6 cm, de manera que se registre el ápex de ambos ventrículos. En esta proyección se aprecia el triángulo graso del surco interventricular por donde discurre la DA. En este plano se comienza el estudio con doppler color con una frecuencia de repetición de pulsos de 2000 Hz y con el área de color centrada en el surco interventricular. Si se consigue ver un flujo diastólico ampliamos la imagen y si no se consigue se coloca el área de color a la distancia calculada previamente con la sonda de 2-4 mHz. La DA se observa como una pequeña estructura circular de color rojo de aparición en diástole. Una vez identificada se gira el transductor en dirección antihoraria para buscar un plano longitudinal donde se registra 1-2 cm de la DA.

La RC es el cociente entre la velocidad pico diastólica tras vasodilatación máxima y la velocidad pico diastólica basal, o dicho de otra manera, el

cociente entre el flujo de la DA tras dipiridamol intravenoso y el flujo antes de la infusión del dipiridamol. Se considera patológico una RC inferior a 2.

Al finalizar la infusión se registra nuevamente la contractilidad miocárdica con la sonda 2-4 mHz. Se compara la contractilidad tras el dipiridamol con la basal. Se considera isquemia en el territorio de la DA a un empeoramiento de la contractilidad en 1 grado al menos en dos segmentos adyacentes.

#### Seguimiento clínico postoperatorio

- ❖ Días de estancia en UVI
- ❖ Tiempo de intubación
- ❖ Sangrado postquirúrgico: cantidad en mililitros en las primeras 24 horas desde la intervención.
- ❖ Reintervención por sangrado: SI / NO
- ❖ Días de estancia hospitalaria: desde el día de la intervención hasta el día de alta hospitalaria
- ❖ Reingreso en UVI
- ❖ Complicaciones totales: número de complicaciones en cada grupo de tratamiento
- ❖ Pacientes con complicaciones: número de pacientes en cada grupo que han tenido al menos una complicación
- ❖ Complicaciones cardiológicas
  - IAM perioperatorio: confirmación enzimática y electrocardiográfica y/o ecocardiográfica. Presencia de ondas Q de nueva aparición y/o cambios persistentes del segmento ST-T con anomalía de la motilidad segmentaria

congruente en el ecocardiograma y valores de la troponina I cardíaca por encima de 15 ng/ml a las 12 horas postintervención.

- Bajo gasto cardíaco: situación en la que el gasto cardíaco es insuficiente para cubrir adecuadamente las necesidades metabólicas del enfermo

- Implante de balón de contrapulsación intraaórtico (BCIAo) u otra asistencia ventricular en postoperatorio y tiempo de la misma

- Arritmias: disfunción sinusal, fibrilación auricular, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, bloqueo aurículo-ventricular, asistolia

#### ❖ Complicaciones pulmonares

- Intubación prolongada (intubación > 48 h)

- Neumonía\*

- Edema pulmonar no cardiogénico: síndrome del distrés respiratorio del adulto

- Reintubación

- Tromboembolismo pulmonar

- Derrame pleural: derrame pleural postquirúrgico que precisara drenaje torácico

#### ❖ Complicaciones renales:

- Incremento de creatinina >0,5 mg/dl

- Incremento de creatinina basal >50%

- Reducción de al menos un 50% de la tasa de filtrado glomerular

- Necesidad de diálisis postoperatoria

#### ❖ Complicaciones neurológicas

- Accidente cerebrovascular: ictus o accidente isquémico transitorio (AIT)

- Alteraciones cognitivas: depresión postoperatoria, delirio en postoperatorio inmediato, pérdida de memoria
- Déficits neurológicos periféricos: alteraciones sensoriales o motoras en extremidades
- ❖ Complicaciones vasculares
  - Trombosis venosa profunda
  - Isquemia arterial periférica
- ❖ Complicaciones infecciosas
  - Infección local de herida quirúrgica: esternotomía, herida de disección de radial, herida de safenectomía
  - Mediastinitis: infección profunda de la esternotomía
  - Neumonía\*
  - Endocarditis: según criterios de Duke de endocarditis infecciosa<sup>188</sup>
  - Sepsis: síndrome clínico definido por la presencia de infección y respuesta inflamatoria sistémica según criterios clínicos y de laboratorio publicado en 2001 por *International Sepsis Definitions Conference*<sup>189</sup>
- ❖ Mortalidad y su causa

\* La neumonía se tipifica como complicación infecciosa y complicación pulmonar pero sólo se contabiliza como una complicación en el mismo paciente.

### Efectos adversos

- ❖ Toxicidad muscular: mialgias con niveles normales de CK, elevaciones asintomáticas de CK > 10 veces el límite alto de la normalidad o rabdomiolisis
- ❖ Toxicidad hepática: elevación asintomática de transaminasas > 3 veces el límite alto de la normalidad o asociada a hepatopatía
- ❖ Toxicidad renal: deterioro de función renal

❖ Toxicidad neurológica: cualquier deterioro cognitivo o alteraciones significativas del estado de ánimo evaluadas por un especialista en Neurología.

#### Seguimiento clínico al mes, 4 meses y 12 meses postoperatorio

❖ Clase funcional NYHA (New York Heart Association)

- Clase I: sin limitación. Las actividades físicas habituales no causan disnea, cansancio ni palpitaciones.
- Clase II: Ligera limitación de la actividad física. La actividad física habitual le produce disnea, angina, cansancio o palpitaciones.
- Clase III: limitación marcada de la actividad física. Actividades menores le causan síntomas.
- Clase IV: incapacidad de realizar cualquier actividad sin síntomas. Los síntomas aparecen incluso en reposo.

❖ Clase funcional CCS (Canadian Cardiology Society)

- Clase I: No limitación de la vida normal. La angina sólo aparece ante esfuerzos extenuantes.
- Clase II: Limitación ligera de la actividad física. La angina aparece al andar rápido o subir escaleras o cuestas. Puede andar 1 ó 2 manzanas o subir un piso de escaleras.
- Clase III: Limitación marcada de la actividad física. La angina aparece al andar 1 o 2 manzanas o al subir un piso de escaleras.
- Clase IV: Incapacidad para realizar ninguna actividad sin angina. Ésta puede aparecer en reposo.

❖ Eventos cardiológicos: angina, infarto, arritmias, insuficiencia cardíaca

❖ Ingresos hospitalarios: número y causa

- ❖ Tratamiento
- ❖ Grado de satisfacción

#### 4.2.6 Recogida de datos

En la siguiente *Tabla* se resume el procedimiento de recogida de datos:

**Tabla 8. Recogida de datos**

	Ingreso	Cirugía	UCI	Alta hospitalaria	1 mes	4 meses	12 Meses
Datos paciente	X						
Datos cirugía		X					
Datos cardiológicos							
• Ecocardiograma	X			X	X	X	
• RC					X	X	
Datos analíticos	X	X	X	X	X	X	
Eventos		X	X	X	X	X	X

Existe un archivo de documentación para todos los datos, que será conservado íntegro en papel y en soporte electrónico durante 15 años tras la finalización del estudio. Este archivo contiene los siguientes elementos:

- ❖ Aprobación por CEIC del protocolo y de la hoja de consentimiento informado.
- ❖ Copia del impreso de consentimiento por escrito, y del protocolo aprobados con cualquier enmienda si procede.
- ❖ Cualquier correspondencia relativa al estudio con el promotor durante el transcurso del mismo.
- ❖ Cualquier correspondencia con el CEIC

- ❖ Lista de miembros del CEIC que aprobó el protocolo del estudio.
- ❖ Aceptación firmada del protocolo
- ❖ Curriculum vitae del investigador principal y de los otros investigadores que forman el equipo investigador.
- ❖ Registro de firmas de los miembros del equipo investigador.
- ❖ Comunicaciones de acontecimientos adversos graves.
- ❖ Contrato entre el promotor y el equipo investigador.
- ❖ Lista de identidad de voluntarios.
- ❖ Copias de los CRD.

La documentación se archivó siguiendo los procedimientos normalizados de trabajo de la unidad de ensayos clínicos. Se mantuvo un control de calidad que garantizaba la exactitud y rigor científico de los datos obtenidos, manteniendo condiciones de homogeneidad de la recogida de información y cumpliendo con los estándares habituales para la recogida de datos.

### **4.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realiza un análisis descriptivo de la muestra a estudio mediante la frecuencia absoluta y relativa para las variables categóricas y mediante la media y la desviación estándar o mediana y rango intercuartílico para las variables continuas según correspondiera.

Se realiza un análisis comparativo de las diferentes variables para determinar si existen diferencias entre ambos grupos.

### **4.3.1 Primer objetivo**

Se analizó la relación entre el tratamiento con estatinas a distintas dosis y los marcadores cardiológicos. Se realiza el análisis por protocolo y por intención de tratar. Se compararon la reserva coronaria, la fracción de eyección, el índice de motilidad regional, volumen telediastólico y volumen telesistólico entre ambos grupos de tratamiento en los diferentes momentos de medición mediante la U de Mann-Whitney y el cambio de los indicadores a los 4 meses de la cirugía respecto del mes en el mismo grupo de tratamiento, mediante el test de Wilcoxon.

Comparamos el cambio sufrido a los 4 meses de los indicadores cardiológicos entre los dos grupos de tratamiento con la U de Mann-Whitney.

### **4.3.1 Segundo objetivo**

Se estudió la relación entre el tratamiento con estatinas a distintas dosis y los diferentes indicadores clínicos durante el periodo perioperatorio. Mediante la U de Mann-Whitney se comparó el tiempo de estancia en UVI, de estancia hospitalaria y de intubación, así como el número de complicaciones totales. El número de pacientes con complicaciones así como la asociación del tratamiento con estatinas y la morbilidad (complicaciones cardiológicas, renales, infecciosas, pulmonares, neurológicas y exitus) se estudió mediante la prueba de Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher según correspondiese de acuerdo con el cumplimiento de los criterios de aplicación.

Se describen los eventos en el seguimiento a los 12 meses y en el seguimiento a largo plazo.



### **4.3.2 Tercer objetivo**

Se analizó la relación entre el tratamiento con estatinas a distintas dosis y la aparición de efectos tóxicos atribuibles al tratamiento mediante la prueba de Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher según correspondiese.

Los resultados de la evolución de las concentraciones de parámetros analíticos de perfil lipídico (colesterol total, cLDL, cHDL y triglicéridos) y de función renal y hepática para identificar efectos adversos (creatinina, GOT, GPT, CPK) durante el tratamiento, se interpretaron mediante la representación gráfica de los valores medios de todos ellos.

La comparación de las concentraciones medias de los distintos parámetros analíticos medidos entre uno y otro grupo de tratamiento se realizó mediante la U de Mann-Whitney. Para la comparación de las concentraciones medias de los parámetros analíticos en distintos momentos dentro de un mismo grupo se empleó el test de Wilcoxon.

Todo el análisis estadístico se elaboró con el programa IBM SPSS 20.0 y el grado de significación establecido fue  $p < 0,05$ .

## **5. RESULTADOS**



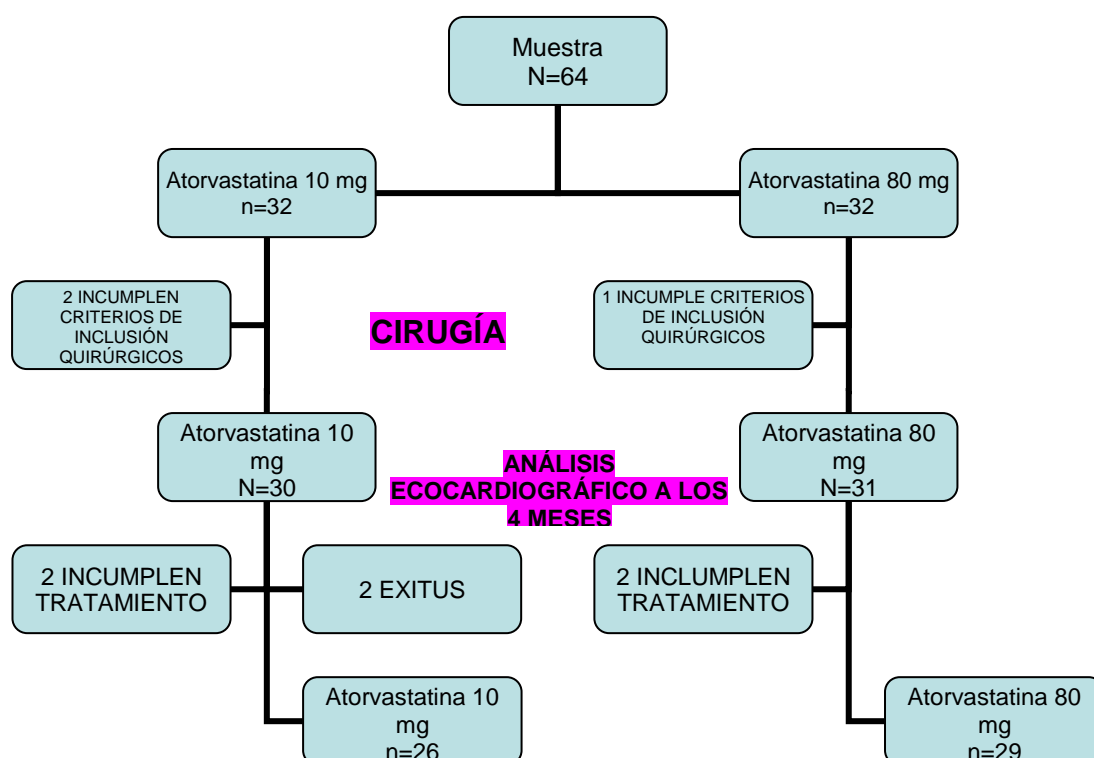
## 5.1 Características principales de los sujetos del estudio

Durante el estudio pudieron reclutarse 64 pacientes y 3 de ellos no cumplieron los criterios de inclusión intraoperatoriamente (DA no revascularizada o revascularizada con injerto de vena safena): 1 del grupo de atorvastatina 80 mg y 2 del grupo de atorvastatina 10 mg.

De los 61 pacientes finalmente estudiados, 6 de ellos no pudieron completar todas las etapas del estudio por diferentes causas:

- ❖ 4 en el grupo de atorvastatina 10 mg
  - 2 pacientes por exitus en postoperatorio inmediato y 2 pacientes por incumplimiento del tratamiento
- ❖ 2 en el grupo de atorvastatina 80 mg
  - 2 pacientes por incumplimiento

**Figura 13: diagrama de flujo del estudio**



Los 61 pacientes estudiados eran mayoritariamente hombres (88,5%) y con una edad media de 64 años. El 83,6% estaban en clase funcional NYHA I. Los factores de riesgo cardiovascular más frecuentes fueron la hipertensión (50%), la dislipemia (70%) y el tabaquismo (43%). La diabetes se presentaba en un 39% de los pacientes y un 26% tenían obesidad. Entre los antecedentes destacaba el infarto de miocardio en el 36% de los pacientes, accidente cerebrovascular en el 5% y presencia de arteriopatía periférica o enfermedad carotídea en el 10 % y 18% de los casos respectivamente.

En la *Tabla 9* se muestra para cada grupo de tratamiento, el resultado del análisis descriptivo con las distribuciones de frecuencias o media y desviaciones de los principales factores de riesgo.

**Tabla 9: Principales variables demográficas, clínicas y quirúrgicas**

	<b>Atorvastatina 10 mg (n=30)</b>	<b>Atorvastatina 80 mg (n=31)</b>	<b>P</b>
<b>Datos epidemiológicos</b>			
Sexo	28 (93,3%)	26 (83,9%)	0,425
Edad	65,5±9,4	63,5±8,9	0,390
<b>Variables clínicas</b>			
Diabetes	10 (33,3%)	14 (45,2%)	0,434
Hipertensión	13 (43,3%)	18 (58%)	0,310
Dislipemia	21 (70%)	22 (71%)	0,609
Obesidad	6 (20%)	10 (32,3%)	0,384
Fumador	14 (46,7%)	12 (38,7%)	0,609
Insuficiencia renal	9 (30%)	10 (32,3%)	1,000
Arteriopatía periférica	3 (10%)	3 (9,7%)	1,000
IAM previo	9 (30%)	13 (41,9%)	0,426
ACVA previo	2 (6,7%)	1 (3,2%)	0,612
Enfermedad carotídea	3 (10%)	8 (25,8%)	0,182
Cirugía cardíaca previa	0 (0%)	1 (3,2%)	1,000
Clase funcional NYHA III/IV	5 (16,7%)	5 (16,1%)	1,000
Euroscore logístico	4,64±9,32	3,21±3,65	0,430
Parsonnet	7±6,54	6,48±5,39	0,738
Lesión TCI	17 (56,7%)	8 (25,8%)	0,020
Lesión DA	27 (90%)	27 (87,1%)	1,000
Lesión Cx	22 (73,3%)	26 (83,9%)	0,363
Lesión CD	24 (80%)	29 (93,5%)	0,147
<b>Nº lesiones DA</b>			
1 lesión	20 (66,7%)	22 (71%)	0,786
2 lesiones	6 (20%)	4 (12,9%)	0,508
3 lesiones	0 (0%)	1 (3,2%)	1,000

**Continuación Tabla 9: Principales variables demográficas, clínicas y quirúrgicas**

Lesión > 90% DA	18(60%)	24 (77,4%)	0,174
Vaso distal DA malo	7 (23,3%)	11 (35,5%)	0,402
Nº vasos			
Enfermedad 1 vaso	3 (10%)	2 (6,5%)	0,671
Enfermedad 2 vasos	9 (30%)	4 (12,9%)	0,127
Enfermedad 3 vasos	17 (56,7%)	24 (77,4%)	0,106
FE preoperatoria	63,4±16,3	61,0±16,1	0,551
Tratamiento previo al estudio			
Estatinas	22 (73,3%)	27 (87,1%)	0,211
IECAs	20(66,7%)	22 (71%)	1,000
B-bloqueantes	20 (66,7%)	23 (74,2%)	0,786
Antagonista Calcio	5 (16,7%)	5 (16%)	1,000
Nitratos	8 (26,7%)	14 (45,2%)	0,184
Antiagregante	25 (83,3%)	26 (83,9%)	0,582
Tº estatinas preoperatorio (días)	3,4±1,6	4,2±3,0	0,221
<b>Variables quirúrgicas</b>			
CEC	26 (83,9%)	26 (86,7%)	1,000
Tº CEC (min)	73,3±33,0	75,0±34,4	0,897
Tº isquemia (min)	44,8±22,5	47,9±22,1	0,589
Revascularización completa	23 (76,7%)	17 (54,8%)	0,106
Tratamiento al alta			
IECAs	3 (10,7%)	3 (9,7%)	1,000
B-bloqueantes	24 (85,7%)	29 (93,5%)	0,409

En el grupo de atorvastatina 80 mg se detectó una prevalencia de diabetes del 45%, de HTA del 58% y de obesidad de 32%, todas estas prevalencias fueron ligeramente superiores a las de los pacientes del grupo de atorvastatina 10 mg (33%, 43% y 20% respectivamente), pero sin llegar a existir diferencia estadísticamente significativa. Tampoco existieron diferencias estadísticamente significativas en las demás variables analizadas entre los dos grupos, salvo en la presencia de lesión de tronco, donde el grupo con atorvastatina 10 mg presentaba una mayor prevalencia de lesión significativa respecto al grupo de atorvastatina 80 mg (56,7% frente 25,8%,  $p=0,02$ ).

El tratamiento al alta hospitalaria fue similar en ambos grupos de tratamiento. El 100% de los pacientes se fue de alta con doble antiagregación (AAS+clopidogrel). Los  $\beta$ -bloqueantes se pautaron en el 86% de los pacientes con atorvastatina 10 mg y en el 93,5% en los pacientes con atorvastatina 80 mg.

Los IECAs se pautaron en alrededor de un 10% de los pacientes en ambos grupos.

## **5.2 Primer objetivo**

### **5.2.1 Indicadores cardiológicos y estatinas**

#### **5.2.1.1 Primer estudio ecocardiográfico con dipiridamol**

En el grupo de atorvastatina 10 mg (30 pacientes) se realizó el primer estudio ecocardiográfico al mes de la cirugía en 27 pacientes. Salieron 3 pacientes del estudio, 2 por exitus en postoperatorio inmediato y 1 por incumplimiento del tratamiento.

En el grupo de atorvastatina 80 mg (31 pacientes) se realizó el primer estudio ecocardiográfico al mes de la cirugía en 29 pacientes. Salieron 2 pacientes del estudio por incumplimiento del tratamiento.

En todos los estudios pudo medirse con éxito la reserva coronaria.

#### **5.2.1.2 Segundo estudio ecocardiográfico con dipiridamol:**

En el grupo de atorvastatina 10 mg, de los 27 pacientes con el primer estudio realizado, se realizaron el segundo estudio (4 meses postcirugía) todos excepto 1 paciente, que abandonó el estudio por motivos personales. Finalmente se realizó en 26 pacientes.

En el grupo de atorvastatina 80 mg, se realizó el segundo estudio ecocardiográfico a todos los pacientes a los que se realizó el primero, no siendo posible la medición de la RC en uno de ellos, por lo que esta variable fue medida en 28 pacientes (96,55%).

En las siguientes *Tablas (10-14)* se representan los valores medios de la reserva coronaria (RC), fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI), índice de motilidad regional (IMT), volumen telediastólico de ventrículo izquierdo (VTDVI) y volumen telesistólico de ventrículo izquierdo (VTSVI) en ambos grupos de tratamiento y en los dos estudios ecocardiográficos.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento en los diferentes indicadores cardiológicos estudiados tanto al mes como a los 4 meses de la cirugía como se expone en las siguientes *Tablas (10-14)*.

*Tablas 10-14: comparación de los indicadores cardiológicos entre el grupo de atorvastatina 10 mg y atorvastatina 80 mg en el seguimiento precoz (1 mes postcirugía) y el seguimiento tardío (4 meses postcirugía). U Mann-Whitney. Análisis por protocolo y análisis por intención de tratar.*

**Tabla 10: Reserva coronaria. Análisis por protocolo y análisis por intención de tratar**

<b>Por protocolo</b>	ATORVASTATINA 10 mg	ATORVASTATINA 80 mg	<i>p</i>
RESERVA CORONARIA 1 mes	1,85±0,46	1,85±0,46	0,941
RESERVA CORONARIA 4 meses	2,17±0,58	2,08±0,50	0,593
<b>Por intención de tratar</b>	ATORVASTATINA 10 mg	ATORVASTATINA 80 mg	<i>p</i>
RESERVA CORONARIA 1 mes	1,78±0,48	1,79±0,50	0,902
RESERVA CORONARIA 4 meses	2,03±0,63	2,02±0,55	0,920



En el análisis por intención de tratar, la RC media a los 4 meses en el grupo de atorvastatina 80 mg era de 2,02 frente al 2,03 del grupo de atorvastatina 10 mg ( $p=0,920$ ).

En el grupo de tratamiento de atorvastatina 80 mg, 10 pacientes (35,71%) mejoraban su reserva coronaria, en 2 pacientes (7,14%) disminuía y en el resto no se detectó una diferencia real en la reserva coronaria que clínicamente fuera relevante ( $\geq 0,4$ ).

En el grupo de tratamiento de atorvastatina 10 mg, 10 pacientes (40%) mejoraban su reserva coronaria y 2 pacientes (8%) la disminuían.

No hubo diferencias significativas entre los grupos en el número de pacientes que mejoraba su RC ( $p=0,783$ ).

**Tabla 11: Fracción de eyección de VI. Análisis por protocolo y análisis por intención de tratar**

<b>Por protocolo</b>	ATORVASTATINA 10 mg	ATORVASTATINA 80 mg	<i>p</i>
FEVI (%) 1 mes	65,0 $\pm$ 12,1	63,0 $\pm$ 13,9	0,597
FEVI (%) 4 meses	66,8 $\pm$ 10,2	63,0 $\pm$ 11,15	0,068
<b>Por intención de tratar</b>	ATORVASTATINA 10 mg	ATORVASTATINA 80 mg	<i>p</i>
FEVI (%) 1 mes	64,0 $\pm$ 13,5	63,3 $\pm$ 14,2	0,778
FEVI (%) 4 meses	64,0 $\pm$ 14,3	62,7 $\pm$ 12,0	0,214

**Tabla 12: Índice de motilidad regional. Análisis por protocolo y análisis por intención de tratar**

<b>Por protocolo</b>	<b>ATORVASTATINA 10 mg</b>	<b>ATORVASTATINA 80 mg</b>	<b>p</b>
IMR 1 mes	1,01±0,51	1,01±0,27	0,949
IMR 4 meses	1,02±0,81	1,01± 0,55	0,554
<b>Por intención de tratar</b>	<b>ATORVASTATINA 10 mg</b>	<b>ATORVASTATINA 80 mg</b>	<b>p</b>
IMR 1 mes	1,01±0,05	1,00±0,02	0,963
IMR 4 meses	1,01±0,07	1,00±0,04	0,538

**Tabla 13: Volumen teledistólico de VI. Análisis por protocolo y análisis por intención de tratar**

<b>Por protocolo</b>	<b>ATORVASTATINA 10 mg</b>	<b>ATORVASTATINA 80 mg</b>	<b>p</b>
VTDVI 1 mes	92,4±27,9	106,3±32,7	0,122
VTDVI 4 meses	99,9±26,8	105,2± 30,3	0,733
<b>Por intención de tratar</b>	<b>ATORVASTATINA 10 mg</b>	<b>ATORVASTATINA 80 mg</b>	<b>p</b>
VTDVI 1 mes	102,6±35,9	105,5±34,6	0,729
VTDVI 4 meses	110,6±37,8	109,1±30,7	1,000

**Tabla 14: Volumen telesistólico de VI. Análisis por protocolo y análisis por intención de tratar**

Por protocolo	ATORVASTATINA 10 mg	ATORVASTATINA 80 mg	p
VTSVI 1 mes	38,1±28,4	43,6±34,0	0,122
VTSVI 4 meses	35,3±16,4	41,5± 28,7	0,733
Por intención de tratar	ATORVASTATINA 10 mg	ATORVASTATINA 80 mg	p
VTSVI 1 mes	40,9±28,8	46,8±36,4	0,359
VTSVI 4 meses	41,9±29,1	42,3±27,2	0,348

**Tabla 15: comparación de los indicadores cardiológicos en los dos momentos medidos en cada grupo de tratamiento. Test de Wilcoxon. Análisis por protocolo.**

	ATORVASTATINA	ECO 1 mes	ECO 4 meses	P
RC	10 mg	1,85±0,46	2,17±0,58	<b>0,041</b>
	80 mg	1,85±0,46	2,08±0,50	<b>0,006</b>
FEVI	10 mg	65±12,07	66,80±10,22	0,273
	80 mg	63±13,94	63±11,15	1,000
IMR	10 mg	1,01±0,51	1,02±0,81	0,18
	80 mg	1,01±0,27	1,01±0,55	0,317
VTD	10 mg	92,38±27,86	99,86±26,75	<b>0,040</b>
	80 mg	106,31±32,74	105,24±30,34	0,715
VTS	10 mg	38,08±28,47	35,27±16,44	<b>0,020</b>
	80 mg	43,63±34	41,48±28,79	0,407

**Tabla 16: comparación de los indicadores cardiológicos en los dos momentos medidos en cada grupo de tratamiento. Test de Wilcoxon. Análisis por intención de tratar.**

	ATORVASTATINA	ECO 1 mes	ECO 4 meses	P
RC AIT	10 mg	1,78±0,48	2,03±0,63	<b>0,041</b>
	80 mg	1,79±0,50	2,02±0,55	<b>0,006</b>
FEVI AIT	10 mg	64,0±13,5	64,0±14,3	0,532
	80 mg	64,0±14,3	62,7±12,0	0,602
IMR AIT	10 mg	1,01±0,05	1,01±0,07	0,109
	80 mg	1,00±0,02	1,00±0,04	0,317
VTD AIT	10 mg	102,6±35,9	110,6±37,8	0,089
	80 mg	105,5±34,6	109,1±30,7	0,846
VTS AIT	10 mg	40,9±28,8	41,9±29,1	0,115
	80 mg	46,8±36,4	42,3±27,2	0,248

Analizando el cambio sufrido por los indicadores cardiológicos a los 4 meses de la cirugía respecto del primer mes postquirúrgico en cada grupo de tratamiento, observamos que la reserva coronaria aumenta de forma significativa en ambos grupos (comparación intragrupo). El resto de indicadores no sufría cambios significativos en el análisis por intención de tratar.

Si comparamos el cambio sufrido en el grupo de atorvastatina 80 mg respecto al cambio sufrido en el de atorvastatina 10 mg, se observa una disminución del VTSVI en el grupo de altas dosis mientras que éste aumenta en el de dosis bajas

con una diferencia de 5 ml a favor de atorvastatina 80 mg pero sin alcanzar la significación estadística (*Tabla 17*).

*Tabla 17: comparación del cambio de los indicadores cardiológicos del grupo de atorvastatina 80 mg respecto a atorvastatina 10 mg. Test de U de Mann-Whitney. Análisis por intención de tratar.*

	Cambio a los 4 meses	<i>p</i>
Reserva coronaria	-0,021	0.608
Fracción de eyección VI (%)	-0,516	0,442
Índice de motilidad regional	-0,003	0,313
Volumen telesistólico VI (ml)	-5,449	0,062
Volumen telediastólico VI (ml)	-4,419	0,248

## 5.3 SEGUNDO OBJETIVO

### 5.3.1 Indicadores clínicos y estatinas

#### 5.3.1.1 Postoperatorio inmediato

Comparamos diferentes variables clínicas del postoperatorio inmediato en los dos grupos de tratamiento. No hubo complicaciones vasculares ni mediastinitis en ninguno de los grupos.

En la siguiente *Tabla* se representan la estancia postoperatoria, la estancia en UCI y el tiempo de intubación mediante las medianas y el rango intercuartílico. El número de pacientes con complicaciones se representa mediante la

frecuencia absoluta y relativa, y el número total de complicaciones mediante la frecuencia absoluta y la media de complicaciones por paciente.

**Tabla 18. Comparación de las variables clínicas entre el grupo de atorvastatina 10 mg y atorvastatina 80 mg. Chi Cuadrado y U de Mann-Whitney.**

	Atorvastatina 10 mg	Atorvastatina 80 mg	P
Estancia postoperatoria (días)	8 (7-13,25)	7 (6-9)	<b>0,045</b>
Estancia UCI (días)	2 (1-4,25)	2 (2-3)	0,506
Tiempo intubación (horas)	8,50 (6-19)	7 (5-10)	0,143
Reintervención sangrado	1 (3,3%)	1 (3,2%)	1,000
Pacientes con complicaciones	13 (43,3%)	6 (19,4%)	<b>0,056*</b>
Número total de complicaciones	33 (1±1,7)	9 (0,25±51)	<b>0,039</b>
Pacientes con complicaciones cardiológicas	8 (26,7%)	2 (6,5%)	<b>0,043</b>
- IAM perioperatorio	3 (10%)	0 (0%)	0,196
- Fibrilación Auricular	5 (16,7%)	1 (3,2%)	0,104
- Bajo gasto cardiaco	2 (6,7%)	1 (3,2%)	0,612
- BCIAo	2 (6,7%)	0 (0%)	0,238
Pacientes con complicaciones pulmonares	5 (16,7%)	0 (0%)	<b>0,024</b>
- Intubación > 48 horas	4 (13,3%)	0 (0%)	<b>0,053**</b>
- Neumonía	3 (10%)	0 (0%)	0,113
- Reintubación	1 (3,3%)	0 (0%)	0,492
- Edema pulmonar no cardiogénico	0 (0%)	0 (0%)	----
- Derrame pleural-drenaje	0 (0%)	0 (0%)	----
- Tromboembolismo pulmonar	0 (0%)	0 (0%)	----

**Continuación Tabla 18.**

Pacientes con complicaciones renales	3 (10%)	1 (3,2%)	0,354
Pacientes con complicaciones neurológicas	5 (16,7%)	4 (12,9%)	0.731
- Ictus o AIT	2 (6,7%)	2 (6,4%)	1,000
- Alteraciones cognitivas	3 (10%)	2 (6,4%)	0,671
- Déficits neurológicos periféricos	0 (0%)	0 (0%)	----
Pacientes con complicaciones vasculares	0 (0%)	0 (0%)	----
Pacientes con complicaciones infecciosas	3 (10%)	0 (0%)	0,113
- Infección local de herida	1 (3,3%)	0 (0%)	0,492
- Sepsis	2 (6,7%)	0 (0%)	0,238
- Neumonía	3 (10%)	0 (0%)	0,113
- Mediastinitis	0 (0%)	0 (0%)	----
- Endocarditis	0 (0%)	0 (0%)	----
Exitus	2 (6,7%)	0 (0%)	0,238

El número total de complicaciones en los pacientes del grupo de atorvastatina 80 mg es significativamente menor que en el grupo de atorvastatina 10 mg (9 versus 33,  $p=0,039$ ).

\* El número de pacientes del grupo de atorvastatina 80 mg que sufren complicaciones en el período postoperatorio también es menor que el de pacientes del grupo de atorvastatina 10 mg, acercándose esta diferencia al límite de la significación estadística (19,4% versus 43,3%,  $p=0.056$ ). Reducción absoluta del riesgo del 23,9% (RR 0,45; 95% IC, 0,19 - 1,02;  $p=0,056$ ).

En el período de postoperatorio inmediato, el número de pacientes con complicaciones cardiológicas en el grupo de atorvastatina 80 mg es significativamente menor que en el grupo de atorvastatina 10 mg con una

reducción absoluta del riesgo del 20,2% (RR 0,24; 95% IC, 0,056 - 1,048;  $p=0,043$ ).

Así mismo, el número de pacientes con complicaciones pulmonares en el período de postoperatorio inmediato en el grupo de atorvastatina 80 mg es significativamente menor que en el grupo de atorvastatina 10 mg con una reducción absoluta del riesgo del 16,7% ( $p=0,024$ ). El tiempo de estancia hospitalaria postquirúrgica también es menor en este grupo (mediana de 7 días frente a mediana de 8 días,  $p=0,045$ ).

\*\* La incidencia de intubación prolongada (>48 h) es menor en el grupo de atorvastatina 80 mg acercándose a la significación estadística con una reducción absoluta del riesgo del 13,3% ( $p=0,053$ ).

Aunque en el análisis del resto de variables las diferencias no fueron estadísticamente significativas, igualmente pudimos observar una menor morbilidad con el tratamiento de atorvastatina 80 mg frente al de atorvastatina 10 mg, con una mayor frecuencia de FA postquirúrgica (16,7% frente a 3,2%), mayor porcentaje de bajo gasto postoperatorio (6,6% frente a 3,2%), más complicaciones renales (10% frente 3,2%) y más complicaciones neurológicas (16,7% frente 12,9%) en el grupo de atorvastatina 10 mg. Complicaciones como la infección de herida quirúrgica, el IAM postoperatorio, la implantación de balón de contrapulsación intraaórtico y el exitus, sólo se dieron en pacientes del grupo de atorvastatina 10 mg. No hubo complicaciones vasculares, endocarditis ni mediastinitis en ninguno de los grupos durante el estudio.



### 5.3.1.2 Seguimiento al mes y a los 4 meses postcirugía

En el grupo de atorvastatina 10 mg se detectaron eventos en 4 pacientes tras el alta hospitalaria:

- Fibrilación auricular: 1 paciente.
- Infección de safenectomía: 1 paciente.
- Cuadro de insuficiencia cardíaca: 2 pacientes, uno con estancia en el Servicio de urgencias <24 horas y otro con ingreso hospitalario de 10 días.

En el grupo de atorvastatina 80 mg se detectaron eventos en 3 pacientes tras el alta hospitalaria:

- Derrame pericárdico que requirió drenaje: 1 paciente.
- Infección superficial de herida de esternotomía: 1 paciente.
- Infección de safenectomía: 1 paciente.

Con este caso de FA postquirúrgica, suman un total de 6 casos (20%) en el grupo de atorvastatina 10 mg frente a 1 caso (3,2%) del grupo de atorvastatina 80 mg, diferencia que se acercó a la significación (RR, 0,16; 95% IC, 0,02 - 1,26;  $p=0,053$ ).

Con los casos registrados de infección de herida quirúrgica en el seguimiento, la incidencia de esta complicación no difiere en ambos grupos (atorvastatina 10 mg: 2 casos (6,7%), atorvastatina 80 mg: 2 casos (6,5 %);  $p=1,000$ ).

En el resto de indicadores clínicos, clase funcional NYHA y clase funcional CCS, así como el grado de actividad física y la valoración subjetiva de su situación clínica, no se registraron diferencias entre los dos grupos de tratamiento tanto al mes como a los 4 meses postcirugía.

### 5.3.1.3 Seguimiento a 12 meses postcirugía

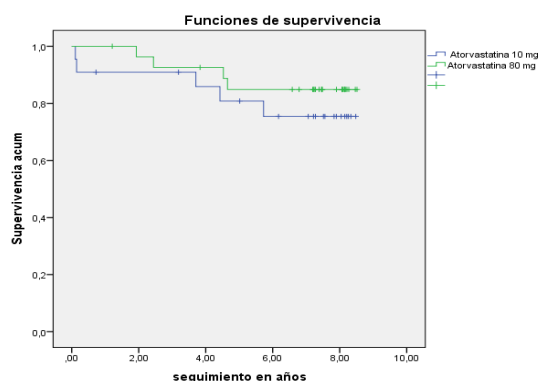
El seguimiento fue del 83 %. El 90% de ellos se encontraba en clase funcional NYHA I y el 10% en NYHA II. El 96% se encontraba en clase funcional CCS I y el 4% en clase CCS II. Se registraron los siguientes eventos:

- En el grupo de atorvastatina 10 mg: Un ingreso por cuadro de angina
- En el grupo de atorvastatina 80 mg: Un ingreso por cuadro de insuficiencia cardíaca.

En el grupo de atorvastatina 80 mg, 13 pacientes (41,9%) modificaron el tratamiento de estatinas por prescripción de su cardiólogo de referencia. Sólo un caso fue motivado por sospecha de efecto adverso (dolores musculares inespecíficos). En 10 de ellos se pautó atorvastatina 40 mg, en 2 fue simvastatina 20 mg y en 1 fue atorvastatina 10 mg.

En el grupo de atorvastatina 10 mg, 5 pacientes (17,8%) modificaron el tratamiento de estatinas por prescripción de su cardiólogo de referencia. En todos ellos se aumentó la dosis de atorvastatina, en 3 pacientes se pautó 40 mg y en 2 de ellos 20 mg.

### 5.3.1.4 Seguimiento a largo plazo



El seguimiento fue del 80% (49 pacientes). Seguimiento medio de 6,4 años, rango: 0,11-8,52 años.  
Supervivencia a 5 años:  
- 80 mg: 89%  
- 10 mg: 86%  
Supervivencia a 8 años:  
- 80 mg: 85%  
- 10 mg: 75%  
Hubo 7 exitus en el seguimiento (2 muertes súbitas, 5 de causa oncológica).

**Figura 14. Curva de supervivencia acumulada**

Eventos en el seguimiento en el grupo de atorvastatina 10 mg:

- No reintervenciones quirúrgicas de revascularización miocárdica.
- 2 pacientes con episodio de FA a los 2 y 8 años de la cirugía.
- 4 pacientes presentaron clínica de angina.
- 3 pacientes fueron sometidos a cateterismo cardíaco con los siguientes hallazgos:
  - Injerto de mamaria funcionante con injerto de radial disfuncionante (7 años postcirugía).
  - Injerto de mamaria ocluida (3 años postcirugía). Se implanta stent.
  - Todos los injertos permeables (6 años postcirugía).
- 3 exitus : 2 de etiología oncológica. 1 muerte súbita

Eventos en el seguimiento en el grupo de atorvastatina 80 mg:

- No reintervenciones quirúrgicas de revascularización miocárdica.
- 1 implante de DAI por prevención secundaria 4 años postcirugía.
- 1 caso de ictus a los 8 años de la cirugía.
- 2 pacientes presentaron clínica de angina.
- 1 paciente fue sometido a cateterismo cardíaco con los siguientes hallazgos:
  - Nueva lesión en coronaria derecha (6 años postcirugía). Se implanta stent.
- 4 exitus : 3 de etiología oncológica. 1 muerte súbita

## 5.4 TERCER OBJETIVO

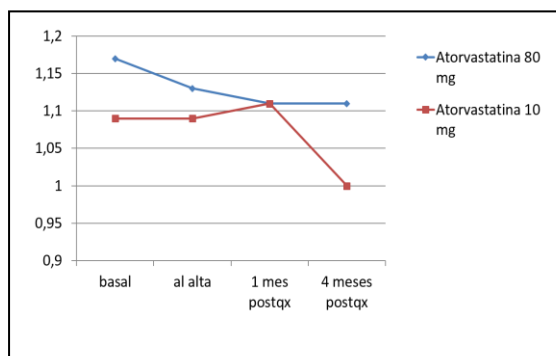
### 5.4.1 Efecto adversos y estatinas

A continuación se representan gráficamente las variaciones de los diferentes parámetros analíticos medidos a lo largo del estudio. Se midieron parámetros de función renal, función hepática, indicadores de daño muscular y de perfil lipídico.

En la *Figura 15* se puede observar gráficamente el comportamiento de cada uno de ellos en los dos grupos de tratamiento. Cada representación gráfica se acompaña de la tabla correspondiente con las medias y desviaciones estándar de los parámetros analíticos.

*Figura 15. Variaciones de las concentraciones de los distintos parámetros analíticos a lo largo del estudio*

#### CREATININA (mg/dl)

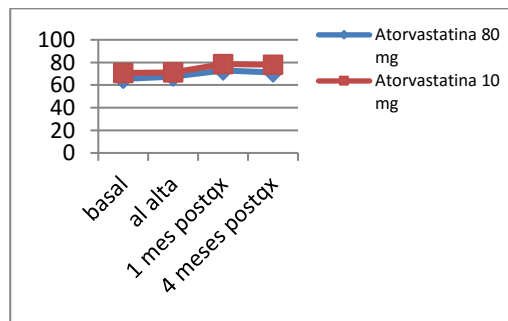


En el grupo de atorvastatina 10 mg se registraron 3 casos (10%) de insuficiencia renal aguda en el postoperatorio inmediato, 2 de ellos en el contexto de fracaso multiorgánico (FMO) con desenlace de exitus.

En el grupo de atorvastatina 80 mg se registró un caso de elevación de creatinina de valores normales a 2,09 en el postoperatorio inmediato con posterior normalización.

CREATININA	BASAL	AL ALTA	1 M POSTQX	4 M POSTQX
Atorvastatina 80 mg	1,17±0,37	1,13±0,31	1,11±0,40	1,11±0,32
Atorvastatina 10 mg	1,09±0,25	1,09±0,27	1,11±0,28	1,0±0,18

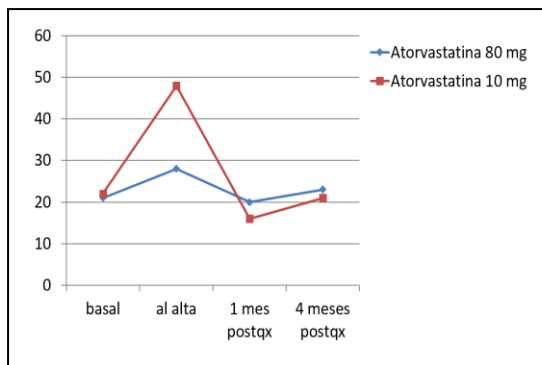
### TFG-ESTIMADA (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)



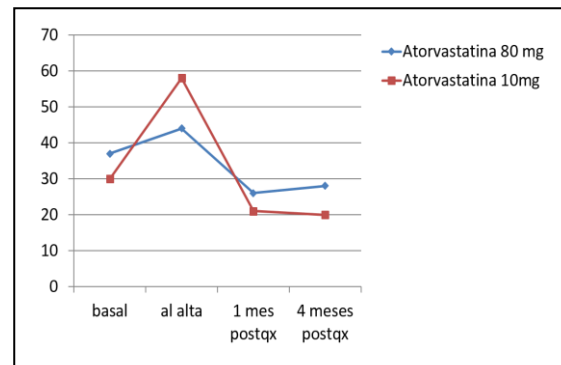
No hubo diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento en los parámetros medidos de función renal (creatinina y tasa de filtrado glomerular). Tanto la creatinina como la TFG a los 4 meses de tratamiento mejora significativamente respecto del momento preoperatorio ( $p < 0,05$ ) en ambos grupos.

TFG-estimada	BASAL	AL ALTA	1 M POSTQX	4 M POSTQX
Atorvastatina 80 mg	65,4±17,3	67,6±20,1	72,9±23,3	71,1±21,8
Atorvastatina 10 mg	70,7 ±16,2	71,2±17,6	78,6±20,1	77,8±14,6

### GOT

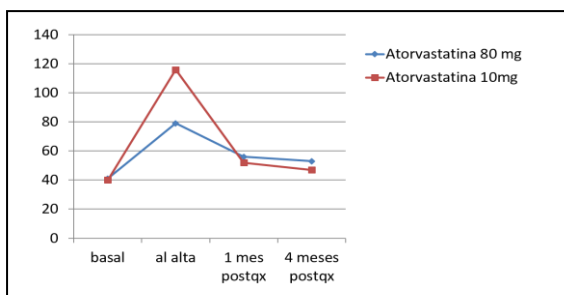
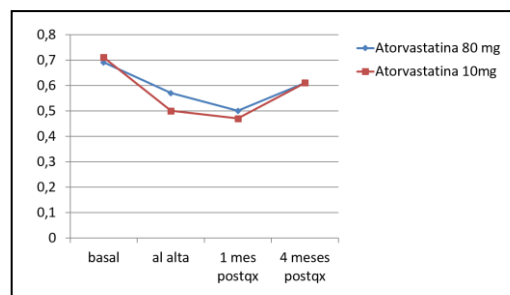


### GPT



GOT	BASAL	AL ALTA	1 M POSTQX	4 M POSTQX
Atorvastatina 80 mg	21,5±14,2	28,5±13,9	20,3±8,6	22,8±11,7
Atorvastatina 10 mg	21,8±11,6	47,8±127,2	16,2±5,9	21,5±8,5

GPT	BASAL	AL ALTA	1 M POSTQX	4 M POSTQX
Atorvastatina 80 mg	37,4±32,7	43,6±26,6	26,2±16,9	28,5±15,3
Atorvastatina 10 mg	29,6±17,2	58,2±126,3	21± 16,8	20,1±6,6

**GGT****BILIRRUBINA TOTAL**

GGT	BASAL	AL ALTA	1 M POSTQX	4 M POSTQX
Atorvastatina 80 mg	41,0±24,2	78,6±51,1	56,3±35,3	53,0±51,4
Atorvastatina 10 mg	40,2±26,0	116,4±124,4	52,5±34,8	47,1±77,5

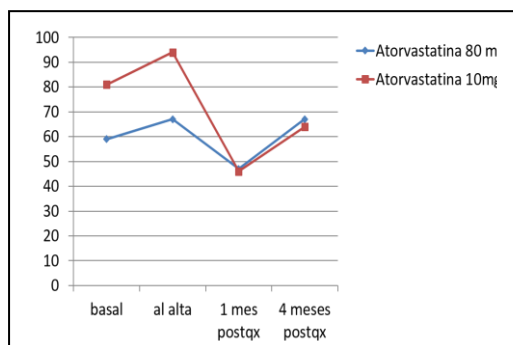
BILIRRUBINA	BASAL	AL ALTA	1 M POSTQX	4 M POSTQX
Atorvastatina 80 mg	0,69±0,31	0,57±0,22	0,50±0,21	0,61±0,29
Atorvastatina 10 mg	0,71±0,29	0,50±0,21	0,47±0,12	0,61±0,24

En los parámetros de medición de función hepática, la GPT a los 4 meses fue significativamente mayor en el grupo de atorvastatina 80 mg ( $p=0,040$ ) pero dentro de los límites normales e inferior a los valores basales.

No hubo cambios significativos en los parámetros de función hepática a los 4 meses de tratamiento respecto del preoperatorio en ninguno de los dos grupos.

Hubo un caso de elevación de GOT, GPT y GGT superior a 10 veces el límite alto de la normalidad en un paciente del grupo de atorvastatina 10 mg durante el postoperatorio inmediato en el contexto de fracaso multiorgánico.

## CPK



Se registró un caso en el grupo de atorvastatina 10 mg de elevación de CPK > 3 veces el límite superior de la normalidad, a la semana de la intervención y fue en el contexto de FMO (con alteración de función renal y función hepática) y se suspendió el tratamiento. Hubo otros dos casos de niveles altos (uno en cada grupo) pero que no superaron 2 veces el límite alto de la normalidad y se normalizaron sin suspender el tratamiento.

CPK	BASAL	AL ALTA	1 M POSTQX	4 M POSTQX
Atorvastatina 80 mg	59,2±28,0	66,7±50,3	47,0±22,2	67,3±23,3
Atorvastatina 10 mg	81,3±94,3	93,8±136,1	46,2±29,1	64,0±21,8

En los parámetros de medición de toxicidad muscular, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos, sin embargo en el grupo de atorvastatina 80 mg la CPK a los 4 meses aumentó de forma significativa respecto del valor preoperatorio ( $p=0,016$ ) pero sin alcanzar niveles de toxicidad.

En la siguiente tabla (*Tabla 19*) se comparan las incidencias de los efectos adversos entre el grupo de atorvastatina 10 mg y atorvastatina 80 mg.

**Tabla 19. Comparación de los efectos adversos entre el grupo de atorvastatina 10 mg y atorvastatina 80 mg en el postoperatorio inmediato. Chi Cuadrado.**

EFFECTOS ADVERSOS	Atorvastatina 10 mg	Atorvastatina 80 mg	P
Toxicidad renal	3 (10%)	1 (3,2)	0,354
Toxicidad hepática	1 (3,3%)	0 (0%)	0,492
Toxicidad muscular	0 (0%)	0 (0%)	-----
Toxicidad neurológica	3 (10%)	2 (6,5)	0,671

Durante el seguimiento en consultas externas no se detectó ningún efecto adverso mediante la anamnesis a los pacientes. Tampoco se registraron alteraciones analíticas que obligaran a la retirada del tratamiento con atorvastatina en ninguno de los dos grupos.

Durante el seguimiento a los 12 meses realizado por encuesta telefónica y a través de los canales informáticos de la red hospitalaria sólo se detectó la suspensión del tratamiento de estatinas en un caso de atorvastatina 80 mg por la aparición de dolores musculares inespecíficos (paciente con diagnóstico de metástasis óseas).

Tras finalizar el período de seguimiento de 4 meses postcirugía, el 45% de los pacientes con tratamiento de atorvastatina 80 mg y el 10% de los pacientes con tratamiento de atorvastatina 10 mg, no continuaron con el mismo tratamiento, reduciendo o aumentando la dosis, respectivamente, por prescripción médica.

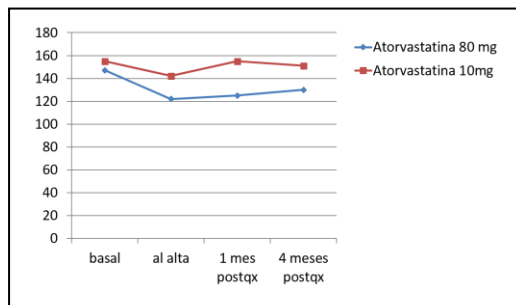
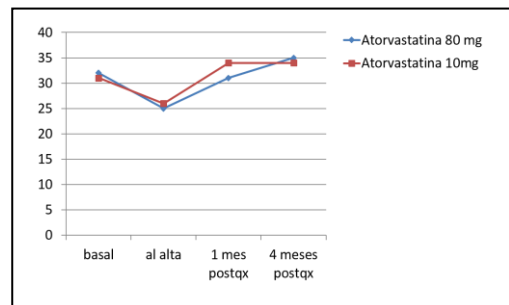
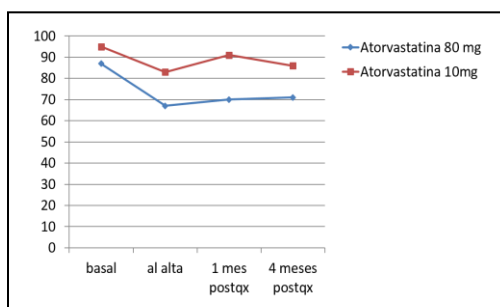
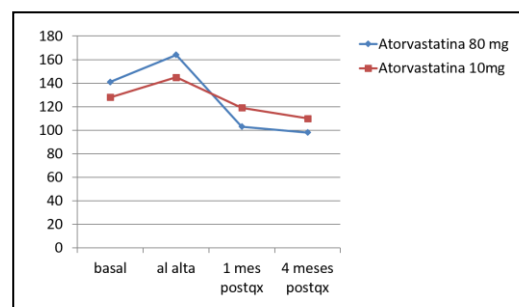
#### **5.4.2 Perfil lipídico y estatinas**

A los 4 meses de tratamiento con atorvastatina 80 mg todos los parámetros de perfil lipídico mejoraron de forma significativa ( $p < 0,05$ ), no ocurriendo esto en el grupo de atorvastatina 10 mg que si bien mejoraron no lo hicieron de forma significativa.

Por otro lado con el tratamiento con atorvastatina 80 mg se cumple el objetivo de cLDL ~ 70 mg/dL recomendado en las últimas guías clínicas europeas de revascularización miocárdica en las que se recomienda iniciar o continuar tratamiento con estatinas en todos los pacientes con enfermedad arterial coronaria tras ser revascularizados a menos que esté contraindicado.



Figura 16. Variaciones del perfil lipídico a lo largo del estudio

**COLESTEROL TOTAL****HDL-COLESTEROL****LDL-COLESTEROL****TRIGLICÉRIDOS**

COLESTEROL	BASAL	AL ALTA	1 M POSTQX	4 M POSTQX
Atorvastatina 80 mg	147±42	122±24	125±23	130±25
Atorvastatina 10 mg	155±34	142±30	155±29	151±27

cLDL	BASAL	AL ALTA	1 M POSTQX	4 M POSTQX
Atorvastatina 80 mg	87±35	67±23	70±21	71±22
Atorvastatina 10 mg	95±35	83±27	91±24	86±26

cHDL	BASAL	AL ALTA	1 M POSTQX	4 M POSTQX
Atorvastatina 80 mg	32,4±7,3	25,1±6,1	31,0±6,0	35,1±8,4
Atorvastatina 10 mg	31,2±7,1	26,1±4,8	33,8±6,2	34,3±7,6

TRIGLICERIDOS	BASAL	AL ALTA	1 M POSTQX	4 M POSTQX
Atorvastatina 80 mg	140,6±75,9	163,8±61,4	102,7±31,3	97,9±36,3
Atorvastatina 10 mg	128,3±49,3	145,4±58,6	118,7±58,8	110,4±52,4



## **6. DISCUSIÓN**



## 6.1 PRIMER OBJETIVO

### 6.1.1 Nuestros resultados

En pacientes revascularizados con injerto de AMI a la DA y tratados con estatinas perioperatoriamente, la reserva de flujo coronario aumenta a los 4 meses de la cirugía respecto del primer mes postquirúrgico independientemente de las dosis utilizada. El tratamiento con dosis altas de atorvastatina (80 mg) no fue superior en dicha mejoría al tratamiento con dosis bajas (10 mg).

La FEVI y los volúmenes de VI no se modifican significativamente tras 4 meses de tratamiento con estatinas. Sin embargo, el remodelado ventricular es más favorable en el grupo de atorvastatina a dosis altas en el que el VTSVI disminuye a diferencia del grupo de atorvastatina a dosis bajas que, aunque discretamente, aumenta.

### 6.1.2 Comparación de nuestros resultados con la literatura

Son varios los estudios que han observado mejoría significativa de la reserva coronaria (RC) con el tratamiento de estatinas en pacientes con hipercolesterolemia y enfermedad coronaria<sup>190</sup>. Este beneficio ha sido observado también en pacientes sin enfermedad coronaria pero con factores de riesgo cardiovascular como en el estudio de Sun et al., que observaron un aumento significativo de RC tras 12 meses de tratamiento con 10 mg diarios de rosuvastatina<sup>191</sup>. Con el mismo objetivo, hace unos años nuestro grupo realizó un estudio en pacientes dislipémicos sin diagnóstico clínico ni sospecha de enfermedad aterosclerótica en los que se observó que tras 3 meses de

tratamiento con 20 mg diarios de atorvastatina, además de la mejoría del perfil lipídico, se apreciaba una mejoría significativa de la RC (de un 25%)<sup>192</sup>.

El primer estudio que encontramos en la literatura prospectivo, ciego y aleatorizado comparando el efecto de diferentes dosis de atorvastatina en la restauración de la integridad microvascular es en pacientes tras IAM <sup>193</sup>. Hong et al., observaron que dosis de atorvastatina 40 mg eran superiores a dosis de atorvastatina 10 mg en la mejoría de la RC en pacientes con IAM tras 8 meses de tratamiento. La FEVI mejoró en ambos grupos respecto de la FEVI basal. Los cambios fueron similares en ambos grupos, indicando que una discreta mejoría de la función de VI no podía diferenciarse con el uso de ecocardiograma convencional. Concluían que el seguimiento de la medida de RC con guía doppler intracoronaria puede ser un método más sensible para detectar la restauración de la integridad y función miocárdica.

En nuestro estudio, la RC medida por ecografía transtorácica a los 4 meses respecto del momento posterior a la cirugía mejora de forma significativa en los dos grupos de tratamiento, sin embargo, no hubo diferencias entre dosis altas o dosis bajas de estatinas (35,71% en el grupo de altas dosis frente al 40% del grupo de bajas dosis,  $p=0,783$ ).

La reserva coronaria no sólo se ve afectada por la existencia de lesiones epicárdicas (afectación macrovascular) si no por la afectación microvascular provocada por el proceso de aterosclerosis. Es por esto que los factores de riesgo cardiovascular también disminuyen la RC, así aunque ésta no se ve afectada por el sexo<sup>194</sup>, con la edad se produce una disminución significativa de la misma<sup>195</sup>, de tal forma que los sujetos jóvenes tienen valores de RC superiores

a los sujetos de mayor edad. La hipertensión arterial<sup>196,197</sup>, así como el tabaquismo<sup>198</sup> y la diabetes mellitus<sup>199,200</sup> influyen negativamente sobre la RC. Ésta puede ser una de las causas por las que no hayamos encontrado un mayor beneficio en la mejoría de la RC en el grupo de dosis altas de atorvastatina respecto del grupo de dosis bajas, y es que aunque la prevalencia de los factores de riesgo cardiovasculares sea similar, pueden actuar con mayor severidad o presentar un periodo de tiempo más prolongado. No tenemos datos epidemiológicos suficientes como para determinar de forma precisa la duración ni la severidad de los factores de riesgo cardiovascular.

Otra variable que influye en la RC es la severidad de la lesión de la DA y la calidad del vaso distal revascularizado, así sujetos con lesiones más severas (>90%) y con buen vaso distal presentan RC superiores tras ser revascularizados frente a aquellos con lesiones en DA poco severas en los que no aumenta el flujo tras la vasodilatación con dipiridamol, indicando que otros factores influyen en la posible disminución de respuesta, posiblemente el robo coronario retrógrado<sup>201</sup>. En nuestro estudio existía, aunque no de forma significativa, una mayor proporción de pacientes con revascularización de una DA con vaso distal malo (< 2 mm) en el grupo de dosis altas de atorvastatina (35,5% frente 23,2%;  $p=0,402$ ), por el contrario la prevalencia de lesión de TCI era superior en el grupo de atorvastatina 10 mg (56,7% frente 25,8%;  $p=0,020$ ) y ésta lesión podría comportarse igual que las lesiones más severas de la DA con una RC disminuida y mejor respuesta a la vasodilatación con dipiridamol tras ser revascularizada.



En cuanto a la función cardíaca existe alguna evidencia de que el tratamiento con estatinas reduce el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca. Así, en el estudio Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) hubo menos pacientes con simvastatina que desarrollaron insuficiencia cardíaca respecto de los pacientes con placebo<sup>86</sup>. A través de sus llamados “efectos pleiotrópicos”, las estatinas pueden mejorar la función endotelial y esto asociarse a un mejor pronóstico en pacientes con patología coronaria ejerciendo un efecto favorable sobre la función ventricular izquierda tras un infarto de miocardio<sup>202-205</sup>. En modelos animales con insuficiencia cardíaca tras IAM, las estatinas atenuaron el remodelado ventricular y mejoraron la función cardíaca<sup>206,207</sup>, sugiriendo que los efectos antiinflamatorios y antioxidantes contribuyen a este efecto beneficioso sobre la función cardíaca después de un IAM.

El estudio Statins for regeneration after acute myocardial infarction and PCI (STRAP)<sup>208</sup> comparó el efecto del tratamiento estándar versus intensivo con estatinas (20 mg versus 80 mg de atorvastatina) en el remodelado ventricular tras 4 meses de tratamiento, no encontrando diferencias en ambos grupos sobre los volúmenes VI y fracción de eyección. Estos resultados coinciden en parte con los de nuestro estudio en el que salvo la reserva coronaria, el resto de indicadores no sufría cambios significativos entre los dos momentos medidos (a los 4 meses frente al mes de la intervención). Estos resultados pueden ser debido al corto periodo de seguimiento. Es posible que 4 meses no sea suficiente tiempo para apreciar cambios significativos en la FEVI y especialmente con el uso de ecocardiografía convencional que puede no ser considerado el método estándar oro para la evaluación de la función VI y remodelado ventricular. No es suficientemente sensible para valorar pequeñas diferencias, especialmente en

motilidad regional, comparado con SPECT o RMN o nuevas técnicas de medición de strain (deformidad miocárdica).

En un estudio doble ciego aleatorizado con 108 pacientes<sup>209</sup>, al cabo de 12 meses de tratamiento con atorvastatina los pacientes tenían una FE significativamente más alta que los que tomaban placebo (37 frente 31  $p=0,004$ ) y además, se observó una disminución estadísticamente significativa en el volumen sistólico y diastólico en el grupo de atorvastatina, mientras que estos parámetros permanecieron elevados en los pacientes con placebo. Resultados similares encontraron Ishida.K et al.<sup>210</sup> a los 6 meses de seguimiento de pacientes tratados estatinas tras un IAM versus placebo. Éstos encontraron que la FEVI era mayor y el IVTDVI menor en pacientes tratados con estatinas que en el grupo control.

En nuestro estudio, a pesar de no encontrar diferencias significativas en los volúmenes del VI, cuando comparamos el cambio sufrido a los 4 meses de tratamiento respecto del primer mes, podemos observar una disminución del VTSVI en el grupo de dosis altas de atorvastatinas que no se da en el grupo de atorvastatina a dosis bajas y que podría sugerir un efecto favorable sobre el remodelado ventricular tras la revascularización quirúrgica miocárdica.

## 6.2 SEGUNDO OBJETIVO

### 6.2.1 Nuestros resultados

El tratamiento perioperatorio con dosis altas de atorvastatina se asoció significativamente a un menor número de complicaciones totales en el postoperatorio de pacientes sometidos a revascularización miocárdica.

El número de pacientes con complicaciones postquirúrgicas fue menor en el grupo de atorvastatina 80 mg que en el grupo de atorvastatina 10 mg, diferencia que se acercó al límite de la significación estadística, con una reducción absoluta del riesgo del 23,9% y una reducción relativa del riesgo del 55%.

En el grupo de atorvastatina 80 mg hubo menos pacientes con complicaciones pulmonares y cardiológicas que en el grupo de atorvastatina 10 mg. Asimismo, estos pacientes presentaron menor tiempo de estancia postoperatoria y se observó menor frecuencia de fibrilación auricular postquirúrgica y menor incidencia de intubación prolongada, diferencia que se acercó al límite de la significación estadística.

En el resto de variables analizadas, los resultados no fueron estadísticamente significativos pero se observa menor morbilidad con el tratamiento de atorvastatina 80 mg frente al de atorvastatina 10 mg. Así podemos observar un mayor tiempo de intubación, mayor porcentaje de bajo gasto postoperatorio, más complicaciones renales y más complicaciones neurológicas en el grupo de atorvastatina 10 mg. Complicaciones como la infección de herida quirúrgica, el IAM postoperatorio y exitus, sólo se dieron en pacientes del grupo de atorvastatina 10 mg durante el postoperatorio inmediato.

### **6.2.2 Comparación de nuestros resultados con la literatura**

Muchos estudios clínicos han examinado el papel del tratamiento con estatinas en la mortalidad y morbilidad postquirúrgica tras cirugía de revascularización miocárdica tales como el infarto de miocardio, fibrilación auricular, accidentes cerebrovasculares e insuficiencia renal aguda, así como estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos u hospitalaria.

Las estatinas no son el único medicamento cardioprotector que reciben estos pacientes, sin embargo en nuestro estudio no hubo diferencias significativas entre los grupos en el tratamiento cardiológico recibido previo al estudio ni en el período perioperatorio ( $\beta$ -bloqueantes, IECAs, antagonistas del calcio o antiagregantes). Por otro lado, son varios los estudios publicados que observan el efecto protector perioperatorio de las estatinas independientemente de estos medicamentos<sup>211-213</sup>.

#### **6.2.2.1 Estatinas y mortalidad**

En 2004, Pan et al.<sup>214</sup>, en un estudio observacional y retrospectivo que incluyó 1663 pacientes, fueron los primeros en reportar una reducción significativa de la mortalidad postquirúrgica en pacientes sometidos a revascularización miocárdica quirúrgica y tratados previamente con estatinas. El análisis de regresión logística multivariable reveló que el tratamiento con estatinas se asociaba de manera independiente con una incidencia reducida de la mortalidad a 30 días (OR 0,53; 95% IC 0,28-0,99;  $p<0,05$ ). Posteriormente, Huffmyer et al.<sup>215</sup>, retrospectivamente, analizaron 2760 pacientes que fueron sometidos a cirugía de revascularización miocárdica en un único centro durante un período de 10 años, y mostraron una reducción del 43% en la mortalidad intrahospitalaria

con la terapia preoperatoria de estatinas (OR, 0,57%; 95% IC 0,42-0,78;  $p<0,001$ ). Estos resultados concuerdan con los hallados en otro estudio similar, también retrospectivo y de un único centro, realizado por Magovern et al. En 2377 pacientes y durante un período de 5 años demostraron que el tratamiento preoperatorio con estatinas era un predictor independiente de mortalidad hospitalaria, particularmente en pacientes de alto riesgo en los que la mortalidad predicha era igual o superior al 6%<sup>216</sup>.

Diferentes metaanálisis realizados para evaluar el efecto de esta terapia en la mortalidad después de cirugía de revascularización miocárdica, mostraron igualmente una reducción significativa en la mortalidad a corto plazo con el tratamiento de estatinas<sup>217-219</sup>. Así el metaanálisis publicado por Liakopoulos et al.<sup>220</sup> en 2008, con una cohorte de 31725 pacientes y tras evaluar 19 estudios, describió un claro beneficio mediado por el tratamiento con estatinas comparado con el grupo control en términos de mortalidad precoz con una reducción del riesgo absoluto de 1,5% en pacientes en tratamiento con estatinas (2,2% versus 3,7%) y una reducción del riesgo relativo del 43% (OR 0,57; 95% IC 0,49-0,67;  $p<0,0001$ ). Posteriormente, el mismo grupo realizó una actualización en 2013 incluyendo en su análisis 54 estudios (12 ensayos clínicos controlados y aleatorizados, 42 observacionales) que incluían >90000 pacientes sometidos a cirugía cardíaca, de los cuales el 51% estaba en tratamiento previo con estatinas. En esta ocasión, el tratamiento preoperatorio con estatinas resultó en un 0,9% de reducción del riesgo absoluto (2,6% versus 3,5%) y en un 31% de reducción del riesgo relativo en la mortalidad precoz por todas las causas (OR 0,69; 95% CI 0,59-0,81;  $p<0,0001$ ) con un NNT (número necesario para tratar) de 118. Si bien es cierto, estos hallazgos tienen sus limitaciones, debido a la naturaleza

retrospectiva de la mayoría de los estudios y la falta de uniformidad en el protocolo de medicación, dosis e incluso definición de período postoperatorio. Así, el ensayo ARMYDA-3<sup>221</sup>, uno de los ensayos controlados y aleatorizados más grande realizado en pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica, no pudo encontrar con la administración preoperatoria de atorvastatina influencia sobre la mortalidad. En este estudio 200 pacientes fueron aleatorizados a recibir atorvastatina 7 días antes de la intervención quirúrgica (101 pacientes) o placebo (99 pacientes). El estudio claramente tuvo poca potencia estadística y no pudo mostrar ninguna diferencia entre los grupos con respecto a la mortalidad postoperatoria, aunque sí demostró una reducción significativa en la incidencia de fibrilación auricular postoperatoria a favor del tratamiento con estatinas.

Todos estos estudios analizan el efecto beneficioso de las estatinas respecto del tratamiento placebo, pero estudios que comparen diferentes regímenes de tratamiento con estatinas en el período perioperatorio son más escasos en la literatura. Así Outtara et al., publicaron en 2009 el primer estudio en el que evaluaban el potencial efecto beneficioso dosis-dependiente de las estatinas en los eventos cardiovasculares en pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica. De los 418 pacientes incluidos, 83% recibían tratamiento con estatinas y de éstos, 75% con dosis bajas y 25% con dosis altas. Aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas, se detectó que la terapia con estatinas se asociaba con una tendencia a reducir la mortalidad por todas las causas (2,9% vs 6,8%,  $p=0,1$ ) y su principal hallazgo, es que confirmando la hipótesis de los autores, el tratamiento preoperatorio con estatinas se asocia con una reducción de eventos adversos cardiovasculares

intrahospitalarios después de la cirugía de revascularización miocárdica, y este efecto es dosis-dependiente.

Nuestro estudio comparte la hipótesis de estos autores sobre el beneficio dosis-dependiente de las estatinas y aunque no fue diseñado para encontrar diferencias en términos de mortalidad, encontramos una mayor incidencia en el grupo de dosis bajas (atorvastatina 10 mg) respecto del grupo de dosis altas (atorvastatina 80 mg) (0% versus 6,7%,  $p=0,238$ ).

Existen más estudios comparando diferentes dosis de estatinas en pacientes con enfermedad coronaria estable o tras un síndrome coronario agudo que durante el periodo perioperatorio de revascularización miocárdica. Así un metaanálisis realizado por Cannon et al.<sup>223</sup>, que analizó cuatro ensayos clínicos aleatorizados que comparaban la terapia intensiva de estatinas con la terapia a dosis estándar con la adecuada potencia estadística para detectar el efecto del tratamiento en los eventos clínicos, encontró una reducción significativa del 16% de muerte coronaria o IAM ( $p<0.00001$ ) y de forma similar una reducción del 16% en muerte por causa coronaria o cualquier evento cardiovascular en pacientes que recibían terapia con dosis altas de estatinas frente a los que recibían terapia con dosis estándar ( $p<10^{-12}$ ). Uno de estos estudios, el Treating to New Targets (TNT), ensayo clínico doble ciego, estudió a 10001 pacientes con enfermedad arterial coronaria y fueron aleatorizados a recibir, al igual que en nuestro estudio, 80 mg o 10 mg por día. La terapia intensiva de atorvastatina demostró una reducción de riesgo absoluto del 2,2% en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores, definido como muerte por enfermedad coronaria, infarto de miocardio, resucitación tras parada cardíaca o ictus, y un 22% de reducción del riesgo

relativo (OR 0,78; 95% IC 0,69-0,89;  $p < 0,001$ ). Sin embargo, en este estudio no hubo diferencias entre los dos grupos de tratamiento en la mortalidad por todas las causas. Otro estudio, el PROVE-IT-TIMI22, que compara dos estatinas (pravastatina y atorvastatina) con diferentes regímenes de dosis para la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes que han sido hospitalizados por un SCA, demostró que los pacientes en tratamiento intensivo con dosis altas de atorvastatina tenían un riesgo más bajo de muerte por cualquier causa o eventos cardíacos mayores que los que habían recibido dosis estándar de estatinas. Por lo tanto, al ya demostrado efecto beneficioso del tratamiento con estatinas para la prevención de eventos cardiovasculares, estos resultados demuestran que la terapia intensiva con estatinas incrementa significativamente este beneficio clínico.

#### **6.2.2.2 Estatinas y complicaciones cardiológicas**

Cuando analizamos de forma global el número de pacientes que presentaron eventos cardiológicos, la influencia de dosis altas de atorvastatina (80 mg) fue beneficiosa, observando una disminución en el número de pacientes con complicaciones cardiológicas postquirúrgicas (IAM, FA, bajo gasto y necesidad de BCIAo o asistencia ventricular) con una reducción absoluta del riesgo del 20,2% y reducción relativa del riesgo del 76%. Esta diferencia es claramente manifiesta en los pacientes que sufrieron IAM y FA postquirúrgica.

##### **6.2.2.2.1 Estatinas e infarto de miocardio**

Aunque las estatinas han mostrado disminuir la incidencia de infarto agudo de miocardio después de intervencionismo coronario percutáneo y tras operaciones no cardíacas, este efecto no ha sido probado en pacientes sometidos a



RVM<sup>218,220</sup>. Esto puede ser debido a la pobre estandarización en el régimen de tratamiento preoperatorio de estatinas (dosis, duración y momento de reiniciación tras la intervención). Collard et al.<sup>224</sup> describen una mayor incidencia de IAM en el grupo de pacientes tratado con estatinas que placebo (8,2% versus 6,5%, no significativo). Cuando se comparan diferentes dosis de estatinas, Kunt et al.<sup>222</sup> tampoco encuentran diferencias entre el tratamiento con dosis de 20 mg de atorvastatina frente al régimen de 40 mg. La incidencia de IAM periprocedimiento es del 16,1% en el grupo de atorvastatina 20 mg frente a 21.1% en el de atorvastatina 40 mg ( $p=0,331$ ). Sin embargo este estudio tiene la limitación de tratarse de un estudio retrospectivo y no aleatorizado.

Nuestros hallazgos difieren de estos resultados encontrando una mayor tasa de IAM postquirúrgico en el grupo de atorvastatina con dosis bajas frente al de dosis altas (10% vs 0%,  $p=0,196$ ). El diseño del estudio también es diferente, ya que se trata de un ensayo clínico prospectivo y aleatorizado, aunque con la limitación de una muestra con pocos pacientes, causa que resta potencia al estudio. Sin embargo, recientemente un estudio publicado por Xia et al., de tamaño muestral similar a nuestro estudio (60 pacientes), realizado en pacientes con cardiopatía isquémica estable aunque sometidos a cirugía no cardíaca, fueron aleatorizados para recibir terapia intensiva de estatinas (atorvastatina 40 mg diarios + 80 mg 12 horas antes de la cirugía y 40 mg 2 horas antes de la cirugía) frente a terapia estándar de estatinas (atorvastatina 20 mg diarios antes y después de la cirugía) y encontraron una reducción significativa de IAM perioperatorio comparado con el grupo estándar ( $p<0,05$ )<sup>225</sup>. En este sentido, ensayos prospectivos, controlados con reintroducción de estatinas después de la cirugía fueron

asociados con una menor incidencia de IAM en comparación con estudios retrospectivos<sup>226,227</sup>.

Por lo tanto, a pesar de los resultados prometedores de algunos estudios a favor del tratamiento preoperatorio con estatinas para pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica, en la actualidad faltan datos más sólidos de estudios a gran escala y prospectivos que analicen el impacto de la terapia sobre estos resultados clínicos.

#### **6.2.2.2. Estatinas y fibrilación auricular**

El tratamiento de estatinas para reducir la fibrilación auricular (FA) postquirúrgica ha sido ampliamente evaluado en pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica. El estudio ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) fue el primer ensayo clínico aleatorizado para examinar el efecto de la atorvastatina administrada 7 días antes de la intervención quirúrgica sobre la FA como objetivo primario, definido éste como episodios de FA con duración al menos de 5 minutos y registrados por los sistemas de monitorización o electrocardiogramas, o cualquier episodio que requiriese intervención por dolor torácico o inestabilidad hemodinámica. Este estudio incluyó 200 pacientes que fueron aleatorizados para recibir atorvastatina 40 mg o placebo, y los resultados mostraron un 61% de reducción en el riesgo de FA en el grupo de atorvastatina (OR, 0,39%; 95% IC, 0,18-0,85;  $p=0,017$ )<sup>221</sup>. Resultados similares se encontraron en otro ensayo clínico realizado por Sun et al. en 100 pacientes que fueron aleatorizados para recibir atorvastatina 20 mg o placebo durante 7 días antes de la cirugía y donde la atorvastatina redujo significativamente la incidencia de FA postoperatoria respecto al grupo placebo (18% versus 41%)<sup>228</sup>.

Este efecto protector frente a la FA en pacientes sometidos a cirugía de revascularización cardíaca no está claro cuando se trata de cirugía cardíaca valvular aislada, así Carrascal et al.<sup>229</sup> en su reciente estudio publicado PROFACE (PROphylaxis of postoperative atrial Fibrillation After Cardiac surgEry) no observaron tal beneficio.

Los resultados con rosuvastatina han sido menos concluyentes y mientras que Mannacio et al., en su estudio aleatorizado de 200 pacientes recibiendo dosis de 20 mg de esta estatina frente a placebo, encontraron una reducción del 44 % en FA postoperatoria en el grupo de estatinas<sup>230</sup>, otro ensayo clínico, el STICS (Statins Therapy In Cardiac Surgery), que incluyó 1922 pacientes y compararon igualmente, el tratamiento de rosuvastatina 20 mg versus placebo, no consiguió mostrar tal reducción<sup>231</sup>.

En un metaanálisis reciente que incluyó 12 ensayos clínicos controlados, Elgendy et al. concluyeron que la iniciación de terapia con estatinas previo a la cirugía de revascularización miocárdica se asociaba a una reducción del 58% en el riesgo de FA postquirúrgica, sin embargo, este beneficio se observó con la atorvastatina pero no con la rosuvastatina<sup>232</sup>. Esta discrepancia puede ser debida en parte a las diferencias en los efectos pleiotrópicos que pueden tener las diferentes estatinas y que ya han sido expuestos en estudios previos a favor de estatinas lipofílicas como la atorvastatina y la simvastatina frente a las hidrofílicas<sup>233</sup>.

La inflamación puede ser uno de los mecanismos implicados en el desarrollo de la FA postquirúrgica. En este sentido diferentes autores han documentado la presencia de un proceso inflamatorio con niveles elevados de IL-6 y proteína C

reactiva en el postoperatorio precoz y que estos marcadores inflamatorios aumentan significativamente después de la cirugía cardíaca con picos alrededor del día 2 y coincidiendo con el pico de incidencia de arritmias auriculares<sup>50</sup>. Así, se ha sugerido que las propiedades antiinflamatorias de las estatinas es uno de los mecanismos de su papel protector en el desarrollo de la FA postquirúrgica. Brull et al.<sup>186</sup>, mostraron que el pico postoperatorio de IL-6 era más bajo en los pacientes que recibían estatinas en las 6 horas después de cirugía con CEC. Liakopoulos et al. mostraron que la terapia preoperatoria con estatinas se asociaba con niveles menores de IL-6 a las 4 y 10 horas después de cirugía cardíaca, aunque no encontraron diferencia tras 24 horas<sup>217</sup>.

En cuanto a la superioridad del tratamiento intensivo de la atorvastatina frente al tratamiento estándar, encontramos pocos estudios prospectivos y aleatorizados en la literatura. Pierri et al., en un ensayo clínico aleatorizado con una cohorte de 212 pacientes que fueron divididos en dos grupos: atorvastatina 80 mg (101 pacientes) y atorvastatina 40 mg (111 pacientes) recibiendo dicho tratamiento 7 días antes de la cirugía programada, encontraron mayor incidencia de FA postquirúrgica en el grupo de atorvastatina 40 mg (23,6% versus 15,8%) aunque no alcanzó significación estadística ( $p=0,157$ )<sup>234</sup>. Sin embargo, los autores no pudieron demostrar asociación de este efecto positivo con sus propiedades antiinflamatorias. Estos datos coinciden con los hallados en nuestro estudio, en el que dosis altas de atorvastatina presentaron tasas menores de FA en el postoperatorio. Además, en nuestro estudio, ampliando el análisis del periodo postoperatorio más allá del alta hospitalaria y hasta 4 meses posteriores a la cirugía, esta diferencia aumentaba acercándose a la significación estadística (20% versus 3,2%) siendo el riesgo de presentar FA postquirúrgica en los

tratados con estatinas a dosis altas del 16% del riesgo que tienen los tratados con dosis bajas (RR, 0,16; 95% IC, 0,02 - 1,26;  $p=0,053$ ). El análisis derivado de otra línea de investigación realizado por el Servicio de Bioquímica de nuestro centro sobre los pacientes de este estudio, tampoco mostró diferencias significativas sobre los parámetros inflamatorios entre los dos grupos de tratamiento en los diferentes momentos del postoperatorio<sup>235</sup>.

Kourliouros et al.<sup>236</sup> en otro ensayo controlado aleatorizado llegaron a la misma conclusión. En un total de 104 pacientes que se incluyeron, las dosis altas de atorvastatina (80 mg) durante 7 días antes de la cirugía cardíaca dieron lugar a una reducción de la FA postquirúrgica respecto a dosis bajas de atorvastatina (10 mg) aunque tampoco alcanzaron la significación estadística (29% versus 39%,  $p=0,43$ ). La falta de significación estadística en estos estudios es posible que se deba al tamaño de la muestra, demasiado pequeña para tener potencia suficiente. Esto explicaría también nuestros resultados ya que inicialmente se calculó la muestra para conseguir un valor  $p$  de 0,05 con una potencia del 80% y finalmente no se pudieron reclutar los 37 pacientes por grupo.

Por otro lado, muchos de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca están en tratamiento con drogas de eficacia probada para la prevención de la FA como son los  $\beta$ -bloqueantes y la amiodarona y se ha postulado que la disminución de la FA postquirúrgica pudiera deberse a estos tratamientos en lugar de a las estatinas<sup>229</sup>. Lertsburapa et al.<sup>237</sup> estudiaron este posible factor de confusión y demostraron que el tratamiento con estatinas se asociaba de forma independiente a la reducción de FA postquirúrgica (OR 0,60; 95% IC, 0,37–0,99)

encontrando además que dosis de estatinas altas se asociaban a una reducción mayor también de FA postquirúrgica (OR 0,45; 95% IC 0,21-0,99).

A la vista de estos resultados, aunque son necesarios más estudios prospectivos y de mayor tamaño para confirmar el efecto beneficioso o ineffectividad de las dosis altas de estatinas en este contexto, así como para determinar el mecanismo exacto por el que las estatinas pueden prevenir la FA postquirúrgica, parece adecuada la recomendación del tratamiento perioperatorio con dosis altas de atorvastatina para reducir el riesgo de FA en pacientes que vayan a ser sometidos a cirugía de revascularización miocárdica.

#### **6.2.2.3 Estatinas y complicaciones neurológicas**

##### Nuestros resultados

La incidencia de ictus postquirúrgico es similar en ambos grupos de tratamiento, 2 casos con atorvastatina 10 mg (6,7%) y 2 casos con atorvastatina 80 mg (6,5%).

Las alteraciones cognitivas en el postoperatorio inmediato fueron discretamente más frecuentes en el grupo de atorvastatina 10 mg (10% versus 6,5%) pero no significativamente.

##### Resultados en la literatura

Las complicaciones neurológicas, con una incidencia de 0,45% a 6% de accidentes vasculares cerebrales (AVC) y hasta el 80% de alteraciones cognitivas son, después de la insuficiencia cardíaca, las complicaciones más importantes de la cirugía cardíaca y las únicas que en los últimos años han aumentado<sup>238</sup>.

El ictus es con frecuencia un evento letal o incapacitante en pacientes con enfermedad arterial coronaria. En algunos estudios, las estatinas han demostrado reducir la incidencia de ictus en comparación con el placebo, pero incluso con tratamiento con estatinas estos pacientes pueden tener un riesgo de ictus del 0,5% -1% al año<sup>239</sup>.

Fernández de Bobadilla et al.,<sup>240</sup> realizaron un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados que compararon dosis altas de estatinas (atorvastatina o simvastatina 80 mg/día) con dosis estándar de estatinas (dosis menores de atorvastatina, simvastatina y del resto de estatinas) en pacientes con enfermedad coronaria sospechada o confirmada. Se incluyeron 25709 pacientes y el principal hallazgo de este estudio fue que en pacientes con enfermedad arterial coronaria, el tratamiento con hipolipemiante intensivo con dosis altas de atorvastatina se asocia con una reducción adicional del riesgo de ictus de aproximadamente el 17%, en comparación con dosis estándar de estatinas.

El efecto beneficioso de las estatinas sobre el riesgo de ictus puede estar relacionado en parte con el enlentecimiento de la progresión de la aterosclerosis carotídea. Además, el empleo de estatinas se ha asociado con la estabilización de la placa de ateroma y la detención de la progresión de la aterosclerosis en muestras de tejido de pacientes sometidos a endarterectomía carotídea. Las estatinas pueden actuar también sobre el componente trombótico del ictus aterosclerótico, al inhibir la vía intrínseca de la cascada de la coagulación a varios niveles, y al corregir el potencial protrombótico plaquetario que acompaña a los estados de hiperlipidemia<sup>241</sup>. Sin embargo, el papel beneficioso de las estatinas sobre la disminución del riesgo del ictus en el

postoperatorio inmediato de cirugía cardíaca parece que pudiera ser por otro mecanismo y ser un reflejo de la menor incidencia de fibrilación auricular en estos pacientes, así estudios recientes han confirmado una fuerte asociación entre baja frecuencia de FA postquirúrgica y riesgo de ictus disminuido<sup>242</sup>.

El primer estudio observacional prospectivo en sugerir el beneficio de las estatinas en la reducción del ictus postquirúrgico en pacientes sometidos a revascularización miocárdica fue realizado por Aboyans et al.<sup>243</sup> en 2006. Incluyeron 810 pacientes y examinaron los factores predictivos de ictus o accidente isquémico transitorio en los primeros 30 días postquirúrgicos. Cuatro semanas de tratamiento preoperatorio con estatinas fue asociado con una incidencia más baja de eventos cerebrovasculares perioperatorios (OR 0,26; 95% IC 0,06 – 0,86;  $p=0,027$ ). Este efecto fue avalado posteriormente con los resultados del metaanálisis de Liakopoulos et al.<sup>220</sup> en 2008 que incluyeron 7 estudios y 16390 pacientes y examinaron igualmente, la asociación de terapia preoperatoria de estatinas e ictus. Se mostró que el tratamiento preoperatorio con estatinas se asociaba a un 26% de reducción en el riesgo de ictus postoperatorio (OR 0,74; 95% IC 0,60 – 0,91;  $p=0,004$ ).

No hemos encontrado estudios en la literatura que comparen dosis altas de estatinas con dosis estándar y tengan el ictus perioperatorio como objetivo primario, sin embargo cuando los resultados a observar son a largo plazo, el ensayo Post-CABG observó que la terapia intensiva se asociaba a una reducción del 24% en el objetivo compuesto (muerte de causa cardíaca o desconocida, IAM no fatal, ictus y revascularización coronaria quirúrgica o percutánea), comparado con los pacientes con terapia moderada de estatinas.



Nuestros resultados no son concluyentes respecto al efecto beneficioso de la terapia intensiva de estatinas (atorvastatina 80 mg) frente a la terapia de dosis bajas (atorvastatina 10 mg) en el riesgo de ictus. Probablemente la pequeña muestra de pacientes es una gran limitación para obtener resultados concluyentes en el riesgo de complicaciones neurológicas.

### **6.2.2.4 Estatinas y complicaciones renales**

#### Nuestros resultados

La incidencia de insuficiencia renal aguda en nuestro estudio fue similar en ambos grupos no experimentando deterioro de la función renal ningún paciente con insuficiencia renal crónica preoperatoria.

Los parámetros de medición de función renal (TFG y creatinina) mejoraron de forma significativa tras 4 meses de tratamiento en ambos grupos.

#### Resultados en la literatura

La evidencia indica que el tratamiento con estatinas puede ser asociado a una mejoría de la función renal. Tabata et al. publicaron que el tratamiento con estatinas preoperatoriamente se asociaba a una incidencia significativamente más baja de insuficiencia renal postoperatoria<sup>244</sup>. Resultados similares encontraron Virani et al.<sup>245</sup> asociando una reducción del 40 % en el riesgo de desarrollar insuficiencia renal aguda en el postoperatorio de cirugía cardíaca con el tratamiento de estatinas preoperatorio, particularmente en los pacientes sometidos a revascularización miocárdica aislada. Sin embargo, Billings et al. encontraron una asociación entre el tratamiento de estatinas en el postoperatorio inmediato y la reducción de insuficiencia renal que no se dio en los pacientes

que tenían tratamiento crónico con estatinas. Concluyeron que este beneficio podría deberse a la mejoría de la función endotelial y reducción de especies reactivas de oxígeno que el tratamiento con estatinas produce dentro de las 6 a 18 horas de su inicio<sup>246</sup>. Posteriormente estos mismos autores publicaron que el tratamiento con dosis altas de atorvastatina (80mg) preoperatoriamente no sólo no protegía de la insuficiencia renal en el postoperatorio si no que podría empeorar la función renal sobre todo en pacientes con insuficiencia renal crónica. El efecto de este efecto deletéreo es desconocido. El riñón elimina menos del 1% de la atorvastatina, así que un efecto tóxico renal es poco probable que se relacione con un aumento de las concentraciones de atorvastatina circulante en pacientes con insuficiencia renal crónica.

En nuestro estudio no encontramos una incidencia significativamente menor de insuficiencia renal postoperatoria en el grupo de tratamiento intensivo con estatinas y aunque observamos una mejoría de los parámetros de función renal tras 4 meses de tratamiento en ambos grupos, no pudimos demostrar la superioridad del tratamiento intensivo en este efecto protector de las estatinas sobre la función renal.

Hasta el momento, la evidencia sobre el efecto renoprotector de la terapia preoperatoria de estatinas es derivada mayoritariamente de estudios observacionales y el beneficio parece más consistente en reducir la necesidad de terapia de reemplazo renal principalmente en pacientes jóvenes y con bajo riesgo. Ensayos clínicos aleatorizados mayores son necesarios para determinar el potencial papel de las estatinas en este contexto, y si el tipo o dosis de estatinas es relevante.

### **6.2.2.5 Estatinas y tiempo de intubación, estancia en UCI y hospitalaria**

#### **Nuestros resultados**

El tiempo de intubación y la incidencia de intubación prolongada (>48 h) fue mayor en los pacientes tratados con dosis de atorvastatina 10 mg frente a los tratados con atorvastatina 80 mg.

Aunque la estancia en UCI fue similar en ambos grupos, la estancia hospitalaria postquirúrgica fue mayor en el grupo de atorvastatina 10 mg que en el grupo de atorvastatina 80 mg.

#### **Resultados en la literatura**

El tratamiento preoperatorio con estatinas ha sido asociado tanto a una estancia hospitalaria más corta como a una estancia menor en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) tras cirugía cardíaca en el metaanálisis realizado por Kuhn et al.<sup>247</sup> Diez ensayos clínicos analizaron la estancia en UCI tras ser intervenidos un total de 1627 pacientes, siendo la estancia en UCI en pacientes tratados previamente con estatinas de  $2,5 \pm 1,4$  días y de  $2,7 \pm 1,6$  días en los pacientes control ( $p < 0,01$ ). Tras su análisis se mostró que el tratamiento con estatinas reducía significativamente la estancia en UCI en pacientes que estaban tratados previamente a la cirugía ( $-0,14$  días; 95% IC  $-0,23$ – $-0,039$ ;  $p = 0,0057$ ). Once estudios recogieron la estancia hospitalaria de un total de 1983 pacientes revelando una significativa reducción en la media de estancia en el hospital de  $8,3 \pm 2,1$  días en los pacientes previamente tratados con estatinas y  $8,8 \pm 2,0$  días en los pacientes sin este tratamiento ( $p < 0,01$ ). El análisis mostró una reducción de  $-0,57$  días (95% IC  $-0,76$  -  $-0,38$ ;  $p < 0,0001$ ) a favor del tratamiento con estatinas. Estos hallazgos son apoyados por un metaanálisis reciente en el

que la media de estancia hospitalaria fue también significativamente menor en los pacientes tratados con estatinas que en los pacientes con placebo ( $8,5 \pm 1,8$  versus  $9,1 \pm 2,2$  días, respectivamente,  $p < 0,0001$ )<sup>232</sup>.

Este efecto de las estatinas podría ser explicado por la reducción en la tasa de complicaciones postquirúrgicas que ya hemos comentado previamente. Sin embargo, otros autores no han podido demostrar este beneficio con las estatinas y así, Thielmann et al. no encontraron diferencias en tiempo de intubación, estancia hospitalaria o estancia en UCI tras cirugía de revascularización miocárdica electiva, entre pacientes tratados con estatinas y los que no lo estaban<sup>248</sup>.

Ege y et al., en un estudio prospectivo de 40 pacientes con indicación de revascularización miocárdica electiva, en los que administraban atorvastatina 20 mg a los pacientes con niveles de cLDL  $\geq 100$  mg/dl y ningún tratamiento a los que tenían cLDL  $< 100$  mg/dl sólo encontraron diferencias significativas en la estancia hospitalaria en UCI a favor del grupo tratado con estatinas (2,0 versus 3,5 días,  $p < 0,046$ ) pero no en la estancia hospitalaria<sup>249</sup>. Estos hallazgos son opuestos a los nuestros, que si bien en nuestro estudio ambos grupos estaban tratados con estatinas, la tendencia a menor tiempo de intubación y menor incidencia de intubación prolongada en el grupo de atorvastatina a dosis altas, no se asoció a una menor estancia en UCI y sin embargo sí a menor estancia hospitalaria posquirúrgica.

No hemos encontrado estudios en la literatura que analicen este resultado cuando se comparan diferentes dosis de estatinas en el periodo perioperatorio pero en nuestro estudio, la menor incidencia de complicaciones pulmonares y

otras complicaciones postquirúrgicas como la fibrilación auricular, la infección de herida quirúrgica, el IAM perioperatorio y complicaciones neurológicas explicaría una menor estancia hospitalaria postquirúrgica en el grupo de tratamiento con dosis altas de atorvastatina.

### **6.2.2.6 Estatinas y otras complicaciones postquirúrgicas**

#### Nuestros resultados

El tratamiento perioperatorio con atorvastatina a dosis altas tiene un efecto protector frente a complicaciones pulmonares respecto al tratamiento con dosis bajas.

En nuestro estudio no pudimos obtener suficiente evidencia que apoye la superioridad de las dosis altas de atorvastatina frente a las dosis bajas para proteger de las infecciones postquirúrgicas, si bien es cierto, la incidencia fue mayor en el grupo de atorvastatina 10 mg tanto en los casos de sepsis, como de neumonía intrahospitalaria.

No hubo complicaciones vasculares durante nuestro estudio.

#### Resultados en la literatura

La asociación de estatinas y prevención de infección es admitida y se explica desde el punto de vista biológico ya que, las estatinas pueden modular la función de diferentes células inmunes, incluidas células T y células endoteliales. Muchos receptores celulares y citocinas pueden ser reducidos por las estatinas, como MCH-II, P-selectina o MCP-I<sup>130,131</sup>. Además, las estatinas ejercen efectos antibacterianos y antivirales directos. Algún estudio sugiere un potente efecto antimicrobiano contra la *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y

*Porphyromonas gingivalis*<sup>250</sup>. Si el tratamiento preoperatorio con estatinas puede ayudar a prevenir la infección postoperatoria o no, es una cuestión que está todavía en debate. Algunos estudios han encontrado una reducción significativa en el riesgo de infecciones postoperatorias<sup>251-253</sup>, y por el contrario, otros estudios no han reportado efecto sobre este riesgo<sup>254</sup>.

Ensayos clínicos controlados y aleatorizados que analicen la asociación de estatinas e infecciones son difíciles de encontrar. Un metaanálisis realizado por Li et al., incluyó 1362 pacientes de un total de 5 ensayos clínicos aleatorizados, de los cuales sólo 3 se realizaron en pacientes sometidos a cirugía cardíaca y no consiguieron apoyar la hipótesis planteada de que las estatinas reducían el riesgo de complicaciones infecciosas postquirúrgicas. La incidencia total de infecciones postoperatorias en el grupo de estatinas (1,1%) no fue significativamente más baja que en el grupo placebo (2,4%). Sin embargo, sí mostró una tendencia hacia la significación estadística<sup>255</sup>.

Otra limitación para el análisis de estos estudios es que pocos de ellos describen el tipo de infección evaluada. Se ha demostrado que las estatinas se asocian con mejores resultados en pacientes con neumonía y sepsis<sup>256</sup>. En nuestro estudio hubo 3 casos de neumonía y 2 de sepsis en el grupo de atorvastatina 10 mg y ninguno en el grupo de atorvastatina 80 mg (0% versus 10%;  $p=0,113$  y 0% versus 6,7%;  $p=0,238$ , respectivamente).

Kayani et al.<sup>257</sup>, realizan el primer estudio que demuestra la asociación entre el tratamiento preoperatorio de estatinas y las infecciones de la herida esternal y herida de disección de la pierna después de cirugía de revascularización miocárdica. Dentro de las infecciones se incluyen las de herida esternal, las de

la herida de disección de la pierna, la sepsis postquirúrgica y la neumonía, y son las dos primeras las que muestran incidencias menores en el grupo que es tratado con estatinas. Se trata de un estudio retrospectivo en el que no se tienen datos del tipo de estatina utilizada, ni de la dosis ni de la duración del tratamiento. Contrariamente, en nuestro estudio la incidencia de infección quirúrgica fue similar en ambos grupos de tratamiento mientras que la incidencia de sepsis y neumonía fue mayor en el grupo de dosis bajas de atorvastatina.

No encontramos en la literatura estudios que evalúen si este efecto protector sobre infecciones postquirúrgicas es dosis-dependiente y nuestros resultados, a pesar de ser favorables para el uso de dosis altas de estatinas no confirman nuestra hipótesis. Antes estos resultados, ensayos clínicos aleatorizados con tamaños muestrales mayores son necesarios para determinar si el potencial beneficio de las estatinas sobre las complicaciones infecciosas en el postoperatorio de cirugía de revascularización miocárdica son dosis-dependiente.

En cuanto a otras complicaciones postquirúrgicas como las pulmonares, nuestros datos demuestran un efecto protector frente a las mismas con el tratamiento de atorvastatina a dosis altas, con una reducción absoluta del riesgo del 16,7% ( $p=0,024$ ). Iannuzzi et al.<sup>252</sup> en un estudio retrospectivo que evaluó si el uso preoperatorio de estatinas se asociaba con disminución de complicaciones mayores no cardíacas en intervenciones quirúrgicas no cardíacas, pudo demostrar que efectivamente el riesgo de complicaciones mayores disminuía fundamentalmente a expensas de reducción en las complicaciones respiratorias, tromboembolismos venosos y complicaciones

infecciosas. Las complicaciones pulmonares incluían neumonía, fracaso en el destete del ventilador (definido como más de 48 horas de intubación) o la reintubación. En este estudio se observó una reducción del 38% del riesgo de complicaciones en aquellos pacientes que estaban con tratamiento de estatinas. Al ser un estudio retrospectivo se recogen diferentes tipos de estatinas y no describen la dosis.

Es posible que la disminución de las complicaciones respiratorias se deba a una menor hiperreactividad de la vía aérea que, como ya otros autores describieron<sup>258</sup>, se ve atenuada por el tratamiento con estatinas y que se traduciría en una menor frecuencia de reintubación e intubación prolongada y con la consiguiente reducción del riesgo de neumonía.

El tromboembolismo venoso no se dio en nuestro estudio en ninguno de los dos grupos y aunque si bien es cierto que el efecto antitrombótico de las estatinas puede tener un beneficio claro sobre esta complicación, todos nuestros pacientes sometidos a cirugía de revascularización, por protocolo, son tratados profilácticamente hasta que inician la deambulación con heparina subcutánea, por lo que la ausencia de tromboembolismo venoso no puede atribuirse exclusivamente al tratamiento perioperatorio con estatinas.

### **6.3 TERCER OBJETIVO**

El tema de la seguridad del tratamiento con estatinas ha recibido mucha atención especialmente después de la retirada del mercado de la cerivastatina en agosto de 2001.



En general, las estatinas son bien toleradas pero pueden producir una gran variedad de efectos secundarios que incluyen trastornos gastrointestinales, dispepsia, cefaleas, mialgias, trastornos del sistema nervioso central y alteraciones del sueño. Tales síntomas se engloban dentro del término “intolerancia a las estatinas” ya que muchos pacientes con estos síntomas asociados a las estatinas, pueden tolerar dosis reducidas de estos fármacos.

El efecto secundario más frecuente es la aparición de síntomas musculares descritos con una frecuencia del 10 al 25% de los pacientes que reciben tratamiento con estatinas<sup>259,260</sup>.

Un reflejo del temor existente a los posibles efectos tóxicos de la estatinas pudiera ser lo observado en nuestro estudio, en el cual, tras finalizar el período de 4 meses de seguimiento postcirugía, hasta un 45% de los pacientes con tratamiento de atorvastatina 80 mg no continúa con dicho tratamiento reduciendo la dosis por prescripción médica sin haber efectos tóxicos documentados.

### **6.3.1 Estatinas y toxicidad muscular**

#### Nuestros resultados

En nuestro estudio no encontramos ningún caso con clínica de síntomas musculares en ninguno de los dos grupos de tratamiento durante el período comprendido desde el inicio del tratamiento hasta su seguimiento a los 4 meses de la intervención quirúrgica. Los niveles de CK variaron a lo largo del estudio de forma similar en ambos grupos. Al alta hospitalaria los niveles eran discretamente superiores a los basales (preoperatorio) con un descenso sobre el valor basal al mes de la intervención y un posterior ascenso a los 4 meses de

la cirugía pero sin superar los límites de normalidad. Sólo existieron dos casos de elevación de CK por encima del límite alto de la normalidad en el test realizado al alta, un caso en el grupo de tratamiento con atorvastatina 10 mg y uno en el grupo de atorvastatina 80 mg. Otro caso del grupo de atorvastatina 10 mg presentó valores de CK > 3 veces el límite alto de la normalidad durante un control realizado a la semana de la cirugía pero permaneciendo en la Unidad de Cuidados Intensivos. Este paciente asociaba alteración de los parámetros que miden la función hepática y se suspendió el tratamiento. Los otros dos casos aunque presentaron elevación de la CK en el momento del alta, no superaban dos veces el límite superior de la normalidad, no se suspendió el tratamiento y estos valores se normalizaron en el siguiente control, permaneciendo así al finalizar el estudio.

Los valores de CK al mes y a los 4 meses de la cirugía eran discretamente mayores en el grupo de atorvastatina 80 mg pero no estadísticamente significativos por lo que en nuestro estudio, concentraciones séricas mayores de estatinas no se relacionaron ni con valores mayores de CK ni con mayor número de aparición de síntomas musculares asociados a las estatinas.

Durante el seguimiento a los 12 meses registramos un caso de atorvastatina 80 mg en el que su médico de atención primaria había indicado la suspensión de la estatina por aparición de clínica de dolores musculares. Se trataba de un paciente diagnosticado de metástasis óseas de un carcinoma de pulmón por lo que la clínica de dolores musculares no pudo ser atribuido fielmente al tratamiento con las estatinas.

### Resultados en la literatura

The American college of Cardiology and the American Heart Association ha propuesto definiciones para estos “síntomas musculares asociados a las estatinas” (SAMS)<sup>261</sup> :

- Miopatía: engloba cualquier síntoma muscular
- Mialgia: SAMS con CK = límites normales
- Miositis: SAMS CK > límite superior normal
- Rabdomiolisis: asociado a CK > 10 veces límite superior normal

La presentación más frecuente de estos síntomas ocurre sin elevación de la CK, sin embargo muchos pacientes asintomáticos en tratamiento con estatinas tienen niveles elevados de CK.

Concentraciones séricas elevadas de estatinas o masa muscular corporal reducida incrementan el riesgo de presentar SAMS. La edad avanzada, el sexo femenino, la discapacidad física y el índice de masa corporal baja se asocian tanto con volúmenes plasmáticos más bajos y masa muscular reducida y por tanto son factores de riesgo de SAMS<sup>262</sup>. De forma similar, dosis de estatinas más altas incrementan el riesgo de SAMS, lo que explica la observación clínica de aparición de síntomas tras el incremento de dosis de estatinas. Así, en el estudio SEARCH, la miopatía fue más frecuente en pacientes con Simvastatina 80 mg que con 20 mg<sup>263</sup>.

Existe poco publicado sobre los efectos adversos del tratamiento con estatinas en el perioperatorio comparando diferentes regímenes de tratamiento. En una revisión realizada por Biccard et al.<sup>264</sup> para evaluar el efecto de las estatinas administradas en síndromes coronarios agudos y en el periodo perioperatorio de

estos pacientes, no encuentran una incidencia aumentada de efectos adversos en los pacientes tratados con estatinas respecto de aquellos que no tenían este tratamiento. Tampoco existieron diferencias estadísticamente significativas entre los niveles séricos de CK.

En un estudio realizado por Cannon C.P. et al.<sup>265</sup>, se comparaban dosis moderadas de pravastatina con dosis altas de atorvastatina tras un síndrome coronario agudo (PROVE IT-TIMI-22) y aunque ambos tratamientos fueron generalmente bien tolerados, se registraron más casos de clínica de dolores musculares y elevación de los niveles de CK en el grupo de dosis altas de atorvastatina (3,3% versus 2,7%,  $p=0.23$ ). No hubo ningún caso de rabdomiolisis en ninguno de los grupos. En un metaanálisis posterior<sup>223</sup> este mismo grupo pone de manifiesto los efectos adversos publicados previamente por este estudio PROVE IT-TIMI-22 y otros 3 estudios aleatorizados de tratamiento intensivo versus dosis estándar de estatinas, todos ellos con muestras superiores a 1000 pacientes con enfermedad coronaria estable o síndrome coronario agudo (IDEAL<sup>177</sup>, TNT<sup>266</sup>, PROVE IT-TIMI-22 y A-to-Z<sup>267</sup>). En el TNT y el IDEAL no se observaron elevaciones de CK > 10 veces el límite alto de la normalidad y los casos de rabdomiolisis no fueron superiores en los pacientes tratados con dosis altas de estatinas (0,06% vs 0,04% y 0,07% vs 0,05% respectivamente). En el PROVE IT-TIMI-22 no se dieron casos de rabdomiolisis y en el A-to-Z sólo hubo 3 casos (0,13%) en el grupo de dosis altas. La elevación de CK > 10 veces el límite alto de la normalidad sí se dio con más frecuencia en pacientes con tratamiento intensivo de estatinas (0,10% vs 0,15% y 0,04% vs 0,4%) en estos dos últimos estudios.

En nuestro estudio el tratamiento con dosis altas de atorvastatina no se asoció a una mayor toxicidad muscular, si bien es cierto que las concentraciones de CK fueron discretamente superiores en el grupo de atorvastatina 80 mg, no se observaron elevaciones de CK > 10 veces el límite alto de la normalidad ni casos de rabdomiolisis.

Aunque es cierto que el tamaño muestral es pequeño para descartar el efecto tóxico muscular de las dosis altas de atorvastatina, los resultados sugieren que el tratamiento perioperatorio con atorvastatina a dosis altas es seguro en pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica.

### **6.3.2 Estatinas y toxicidad hepática**

#### Nuestros resultados

En nuestro estudio observamos un comportamiento similar en ambos grupos de tratamiento de los diferentes parámetros medidos para evaluar la función hepática. Los niveles medios de GOT, GPT y GGT eran superiores en el momento del alta respecto a los niveles basales, posteriormente descendieron hasta volver a su situación basal a los 4 meses en el caso de la GOT y GGT incluso a valores inferiores a los basales en el caso de la GPT. La bilirrubina total no sufrió cambios relevantes encontrándose en las determinaciones al alta, al mes y a los 4 meses postintervención con niveles por debajo de los basales.

No hubo diferencias significativas en los valores medidos entre ambos grupos de tratamiento, excepto en los valores de la GPT a los 4 meses de tratamiento que fueron discretamente superiores en el grupo de atorvastatina 80 mg pero dentro de los límites normales. Sólo observamos una elevación de GOT, GPT y GGT superior a 10 veces el límite alto de la normalidad, en un paciente del grupo de

atorvastatina 10 mg durante el postoperatorio inmediato que obligó a la suspensión del tratamiento con estatinas. Este daño hepático difícilmente pudo demostrarse que fuera atribuible al tratamiento con estatinas al observarse en el contexto de un cuadro de shock séptico.

En el resto de los pacientes no se dieron casos de elevación asintomática de transaminasas >3 veces el límite superior de la normalidad durante los 4 meses de tratamiento.

#### Resultados en la literatura

Las estatinas son frecuentemente asociadas con incremento de los niveles de transaminasas sobre todo en las primeras semanas de tratamiento<sup>268</sup>. Pero hay poco publicado sobre el fallo hepático atribuible a las estatinas<sup>269</sup>. Esto puede ser debido a que los clínicos ante el temor de efectos adversos sobre el hígado, monitorizan la función hepática suspendiendo el tratamiento cuando ven elevaciones importantes. Sin embargo, recomendaciones recientes no indican la monitorización de la función hepática de forma rutinaria dada la rareza de hepatopatía grave con estatinas<sup>270</sup>. No hay pruebas de que deba interrumpirse la terapia con estos fármacos de acuerdo con los niveles elevados en las pruebas de función hepática en pacientes asintomáticos. Por el contrario, si debe abandonarse en presencia de hepatomegalia, ictericia, aumento de la bilirrubina directa o del tiempo de protrombina.

Todas las estatinas se asocian a elevaciones de las transaminasas. Este efecto es generalmente asintomático, reversible y dosis-dependiente<sup>271</sup>, así se ha publicado que la frecuencia aumenta de < 1% hasta un 2-3% en aquellos que

reciben dosis de 80 mg/día de cualquier estatina<sup>272</sup>. Estas elevaciones son a menudo transitorias y se resuelven espontáneamente sin reducción de la dosis.

Diferentes ensayos clínicos comparando terapia intensiva versus moderada de estatinas en pacientes con síndrome coronario agudo han puesto de manifiesto la seguridad de las estatinas pero han observado esta relación de aumento de transaminasas dosis-dependiente. Así en el A to Z (Aggrastat to Zocor), elevaciones de > 3 veces el límite superior de la normalidad fueron observadas en un 0,4% de los pacientes que recibían dosis moderadas de estatinas frente a un 0,9% en los pacientes que recibían dosis altas de estatinas ( $p=0,05$ ). En el PROVE IT (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy), este aumento de GPT fue observado en 1,1% frente a un 3,3% ( $p<0,001$ )<sup>267</sup>.

Hong, S.J et al.<sup>193</sup> en un estudio aleatorizado de 102 pacientes comparan tras 8 meses de tratamiento dosis bajas (10 mg) versus dosis moderadas (40 mg) de atorvastatina después de un IAM encontrando una incidencia baja de efectos adversos consistentes en la elevación asintomática de los niveles GPT >3 veces el límite superior de la normalidad (2 pacientes en el grupo de 50 pacientes con atorvastatina 40 mg versus 1 paciente en el grupo de 52 pacientes con atorvastatina 10 mg). Basándose en estos resultados concluyen que la atorvastatina podía utilizarse de forma segura en pacientes con IAM al menos en dosis hasta 40 mg aunque estudios con un número mayor de pacientes con IAM y seguimiento a más largo plazo deberían realizarse para confirmar estos hallazgos.

En nuestro estudio los valores de las transaminasas se encontraban elevados en el momento del alta hospitalaria respecto de los valores basales, pero

posteriormente y sin reducir la dosis de tratamiento, estos valores volvían a sus valores basales. Sólo los niveles de GPT a los 4 meses de tratamiento tenían valores ligeramente superiores en el tratamiento de dosis altas respecto del de dosis bajas pero dentro de los límites normales ( $p=0,04$ ). En el resto de parámetros no encontramos diferencias significativas entre los dos grupos.

En base a los datos actualmente disponibles, el tratamiento con estatinas parece ser seguro y es recomendado porque el riesgo de no tomar estatinas supera el riesgo de tomarlas. El panel de expertos hepatólogos examinó estos efectos adversos y no les fue posible encontrar asociación entre los cambios en los test de función hepática y los episodios de fallo hepático. Concluyeron que la elevación aislada de transaminasas no se asociaba con daño hepático agudo o crónico.

En cuanto a prescribir estatinas en pacientes con hepatopatía ya conocida, particularmente esteatosis hepática no alcohólica, hepatitis crónica y cirrosis biliar primaria, el “International Lipid Expert Panel”, revisó los potenciales beneficios de las estatinas y concluyó que aquellos pacientes con hepatopatía crónica compensada (bilirrubina normal, proteínas normales, parámetros de coagulación normales y niveles de transaminasas normales o mínimamente aumentados) y con indicación de tratamiento para reducir el riesgo cardiovascular, pueden ser tratados con estatinas aunque con un seguimiento obligado de la función hepática<sup>273</sup>. En algunas patologías como la hepatitis viral, las estatinas pueden reducir el riesgo de cirrosis y carcinoma hepatocelular. Y en pacientes con cirrosis biliar primaria las estatinas podrían tener un efecto beneficioso<sup>274</sup>.



Nuestros pacientes no presentaban antecedentes de hepatopatía por lo que el efecto beneficioso sobre éste no fue posible evaluarlo.

### **6.3.3 Estatinas y toxicidad renal**

La proteinuria y hematuria han sido descritas con todas las estatinas como un hallazgo poco frecuente<sup>275</sup>. La proteinuria no es probablemente un efecto tóxico sino un efecto fisiológico inherente al mecanismo de disminuir el colesterol. A pesar de que una proteinuria leve ha sido descrita más frecuentemente con el uso de la rosuvastatina, la función renal a corto y largo plazo no está comprometida con el uso de estatinas. De hecho, la evidencia indica, como se ha comentado previamente, que el tratamiento con estatinas puede ser asociado a una mejoría de la función renal y nuestros resultados apoyan este resultado.

### **6.3.4 Estatinas y toxicidad neurológica**

En nuestro estudio los casos registrados de deterioro cognitivo fueron durante el postoperatorio inmediato y fueron transitorios remitiendo sin medidas terapéuticas. No hubo diferencias significativas entre los grupos.

En el seguimiento no se detectó ningún caso de deterioro cognitivo, al menos clínicamente relevante, durante la exploración física y la anamnesis realizadas tanto al paciente objeto del estudio, como a sus familiares. Tampoco los pacientes ni sus familiares observaron pérdidas de memoria o situaciones de alteraciones del ánimo como la depresión.

Como parte del ensayo clínico se incluyeron tests de función cognitivos que fueron realizados por facultativos del Servicio de Psiquiatría previos a la cirugía

y coincidiendo con el momento del ingreso hospitalario antes de la intervención y la revisión de los 4 meses postcirugía. Finalmente esta parte del estudio no llegó a completarse por parte del Servicio de Psiquiatría por lo que no disponemos de resultados sobre este posible efecto adverso obtenidos del análisis de estos tests.

### Resultados en la literatura

Algunos casos publicados y pequeños estudios sugieren que las estatinas pueden tener efectos adversos sobre el sistema nervioso central<sup>275-277</sup>. Por otro lado, hallazgos de ensayo clínicos más grandes incluso apuntan un posible efecto de las estatinas favorable sobre las alteraciones del sistema nervioso central tales con la enfermedad de Alzheimer y la demencia<sup>278-280</sup>.

En dos grandes ensayos clínicos de estatinas, el HPS (Heart Protection Study) y el PROSPER (Prospective Study of the Elderly at Risk),<sup>89</sup> en los que >26000 pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo o simvastatina (HPS) o pravastatina (PROSPER), no hubo deterioro de la función cognitiva en los pacientes en tratamiento con estatinas respecto de los de placebo. Otros estudios sugieren mejoría potencial en varias escalas cognitivas en pacientes con enfermedad de Alzheimer que están en tratamiento con estatinas<sup>279-281</sup>.

Los síntomas de depresión también han sido asociados con niveles bajos de colesterol total y de cLDL<sup>282,283</sup>. La membrana de colesterol es esencial para la función de receptor de serotonina. Una revisión de las relaciones entre estatinas y depresión encontraron síntomas depresivos correlacionados positivamente con el uso de estatinas y esta relación fue asociada con depleción de colesterol y actividad del receptor de serotonina disminuida<sup>284</sup>. En contraste, otras revisiones

no encontraron tal relación de las estatinas con estos síntomas<sup>285</sup>. Por tanto, la evidencia de que las estatinas afectan y favorecen la depresión no es concluyente. Los estudios en esta área son limitados porque pocos han evaluado a largo plazo este efecto, existen variedad de estatinas con posible efecto diferente en la penetración de la barrera cerebral y muchos pacientes con depresión son excluidos en los estudios.

El papel de la estatinas en el sistema nervioso periférico también ha sido examinado. La literatura indica que el riesgo de neuropatía periférica con el tratamiento de estatinas es muy pequeño<sup>286</sup>. Gaist et al.<sup>287</sup> analizaron la base de datos electrónica de 17219 usuarios de una farmacia y no pudieron identificar una asociación significativa entre neuropatía periférica idiopática y el tratamiento con estatinas.

La monitorización neurológica de rutina en pacientes en tratamiento con estatinas no está recomendada. Sin embargo, si el paciente experimenta cualquiera de estos problemas mientras recibe este tratamiento, sería adecuado tras descartar otras etiologías, la suspensión del mismo de 1 a 6 meses. Si tras este tiempo no existe mejoría de la sintomatología, la terapia con estatinas debería instaurarse de nuevo, basándonos en el riesgo-beneficio en pacientes con riesgo cardiovascular.

### **6.3.5 Estatinas y perfil lipídico**

Las concentraciones elevadas de colesterol y cLDL están entre los más importantes factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV). La hipertrigliceridemia y el cHDL bajo son factores independientes de riesgo de

ECV. Las últimas de guías de recomendación clínica para revascularización miocárdica mantienen el objetivo de cLDL <70 mg/ml ya propuesto años atrás por the National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel en pacientes de muy alto riesgo (entre los que se encuentran los pacientes revascularizados)<sup>176,288</sup>.

La evidencia de que la reducción del cLDL plasmático reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular es inequívoca; los resultados de estudios epidemiológicos y de ensayos con objetivos angiográficos o clínicos confirman que la reducción del cLDL debe ser uno de los principales objetivos en la prevención de la enfermedad cardiovascular<sup>289</sup>. Los metaanálisis de un gran número de estudios muestran una clara relación dependiente de la dosis entre la reducción del riesgo de ECV y la reducción del cLDL. Cada reducción de 1,0 mmol/l del cLDL se asocia a una reducción del 20-25% en la mortalidad por ECV e infarto de miocardio. Estudios más recientes han confirmado que la reducción del colesterol a  $\leq 1,8$  mmol/l ( $\sim 70$  mg/dl) se asocia con el riesgo más bajo de eventos cardiovasculares recurrentes en poblaciones de prevención secundaria<sup>290</sup>. Por lo tanto, el objetivo terapéutico para el cLDL debe ser < 1,8 mmol/l ( $\sim 70$  mg/dl) o una reducción  $\geq 50\%$  del cLDL basal.

La relación existente entre la dosis de estatinas y la reducción de los valores plasmáticos de cLDL es conocida. No es lineal y se ha demostrado que tras la dosis inicial que disminuye en un 35% las concentraciones de cLDL, al doblar la dosis, se produce una reducción adicional de los valores de cLDL en sangre de un 6%. Los estudios CURVES<sup>80</sup> y ACCESS<sup>79</sup> demostraron que la atorvastatina producía una reducción de cLDL y triglicéridos superior a otras estatinas.

Comparando la reducción de los valores plasmáticos de cLDL tras la administración de dosis crecientes (en mg) de las estatinas, dosis de 80 mg de atorvastatina reducen un 51-55% los niveles plasmáticos de cLDL frente al 31-35% de la atorvastatina 10 mg<sup>291</sup>.

En nuestro estudio claramente el tratamiento intensivo fue superior al estándar en cuanto a conseguir objetivos de perfil lipídico.

### **6.4 Limitaciones del estudio**

La limitación más importante de este estudio es el tamaño muestral. Se trata de un estudio de un único centro en un grupo pequeño de pacientes. Los hallazgos pueden haberse visto afectados por la reducción de la muestra que inicialmente se calculó para detectar una diferencia clínicamente relevante en la reserva coronaria, ya que el objetivo principal del estudio de partida era determinar la efectividad del tratamiento mediante este parámetro. La reducción de la muestra se debió a la necesidad de concluir el ensayo clínico prematuramente por razones económicas.

Se podría considerar de utilidad haber realizado un estudio de RC previo a la cirugía para compararlo con la RC tras la revascularización quirúrgica. Sin embargo, la realización de una prueba de provocación de isquemia, como es la infusión de dipiridamol en pacientes con cardiopatía isquémica severa con indicación quirúrgica de revascularización miocárdica, consideramos que es una práctica de alto riesgo y cuestionable desde el punto de vista ético, por lo que no se incluyó en el protocolo del estudio.

Es posible que la realización del estudio con un grupo control en lugar de dosis estándar de atorvastatina hubiera puesto de manifiesto más ventajas del tratamiento intensivo de esta estatina, pero ante los trabajos publicados en el momento de realizar el estudio sobre el efecto beneficioso del tratamiento perioperatorio con estatinas y la evidencia de las desventajas de la retirada brusca de estatinas en pacientes en tratamiento con estos hipolipemiantes, no nos pareció ético realizarlo con un grupo placebo.

Nuestro trabajo limita el tratamiento de atorvastatina con las dosis utilizadas al período perioperatorio comprendido desde unos días antes de la cirugía hasta 4 meses postintervención. Posteriormente, la continuidad del régimen de tratamiento no es constante en todos los pacientes. Una duración mayor del tratamiento manteniendo tipo de estatina y dosis podría hacer variar nuestros resultados.



## **7. CONCLUSIONES**





1. La reserva coronaria en pacientes sometidos a revascularización miocárdica con injerto de arteria mamaria interna a la descendente anterior y tratados con atorvastatina perioperatoriamente, aumenta independientemente de la dosis utilizada de atorvastatina.
2. Los pacientes tratados perioperatoriamente con atorvastatina a dosis altas presentan menor número de complicaciones postquirúrgicas que los pacientes tratados con atorvastatina a dosis bajas.
3. El tratamiento perioperatorio con atorvastatina a dosis altas produce una reducción del tiempo de estancia hospitalaria, una incidencia menor de intubaciones prolongadas, menor número de pacientes con complicaciones pulmonares, menor número de pacientes con complicaciones cardiológicas totales y particularmente menor incidencia de fibrilación auricular postquirúrgica comparado con el tratamiento con atorvastatina a dosis bajas.
4. El tratamiento perioperatorio con atorvastatina a dosis altas mejora el perfil lipídico de forma significativa consiguiendo objetivos recomendados por las guías de práctica clínica no presentando mayor incidencia de toxicidad hepática, toxicidad muscular, toxicidad renal y toxicidad neurológica que el tratamiento con atorvastatina a dosis bajas.



## **8. BIBLIOGRAFÍA**



1. Tamminen M, Mottino G, Qiao JH, Breslow JL, Frank JS. Ultrastructure of early lipid accumulation in ApoE-deficient mice. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 1999;19:847-53.
2. Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of atherogenesis reinforced. *Current opinion in lipidology* 1998;9:471-4.
3. Porras Gallo MI. El sistema cardiovascular a través de la historia. In: Montiel Llorente L, ed. Barcelona. España: mra ediciones, S. L.; 2003:113 - 20.
4. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S, Jr., Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999;100:1481-92.
5. Grundy SM, Wilhelmsen L, Rose G, Campbell RW, Assman G. Coronary heart disease in high-risk populations: lessons from Finland. *European heart journal* 1990;11:462-71.
6. Roberts WC. Preventing and arresting coronary atherosclerosis. *American heart journal* 1995;130:580-600.
7. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *European heart journal* 1998;19:1434-503.
8. Falk E SP, Fuster V. Pathogenesis of plaque disruption. . In: Fuster V RR, Topol EJ, ed. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Philadelphia:: Lippincott-Raven; 1996:491-507.
9. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *The New England journal of medicine* 1999;340:115-26.
10. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-43.
11. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, et al. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 1995;91:2488-96.
12. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1998;279:1477-82.
13. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation* 1999;100:96-102.
14. Sary HC, Chandler AB, Glagov S, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1994;89:2462-78.
15. Sary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1992;85:391-405.
16. Sary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995;92:1355-74.
17. Jones RH, Kesler K, Phillips HR, 3rd, et al. Long-term survival benefits of coronary artery bypass grafting and percutaneous transluminal angioplasty in patients with coronary artery disease. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1996;111:1013-25.

18. Mark DB, Nelson CL, Califf RM, et al. Continuing evolution of therapy for coronary artery disease. Initial results from the era of coronary angioplasty. *Circulation* 1994;89:2015-25.
19. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994;344:563-70.
20. Myocardial infarction and mortality in the coronary artery surgery study (CASS) randomized trial. *The New England journal of medicine* 1984;310:750-8.
21. Long-term results of prospective randomised study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. European Coronary Surgery Study Group. *Lancet* 1982;2:1173-80.
22. Rihal CS, Raco DL, Gersh BJ, Yusuf S. Indications for coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention in chronic stable angina: review of the evidence and methodological considerations. *Circulation* 2003;108:2439-45.
23. Hoffman SN, TenBrook JA, Wolf MP, Pauker SG, Salem DN, Wong JB. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing coronary artery bypass graft with percutaneous transluminal coronary angioplasty: one- to eight-year outcomes. *Journal of the American College of Cardiology* 2003;41:1293-304.
24. Hamm CW, Reimers J, Ischinger T, Rupprecht HJ, Berger J, Bleifeld W. A randomized study of coronary angioplasty compared with bypass surgery in patients with symptomatic multivessel coronary disease. German Angioplasty Bypass Surgery Investigation (GABI). *The New England journal of medicine* 1994;331:1037-43.
25. Rodriguez A, Rodriguez Alemparte M, Baldi J, et al. Coronary stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple vessel disease and significant proximal LAD stenosis: results from the ERACI II study. *Heart (British Cardiac Society)* 2003;89:184-8.
26. Goy JJ, Eeckhout E, Moret C, et al. Five-year outcome in patients with isolated proximal left anterior descending coronary artery stenosis treated by angioplasty or left internal mammary artery grafting. A prospective trial. *Circulation* 1999;99:3255-9.
27. Taggart DP, Boyle R, de Belder MA, Fox KA. The 2010 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularisation. *Heart (British Cardiac Society)* 2011;97:445-6.
28. Kolh P, Windecker S, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;46:517-92.
29. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013;381:629-38.
30. Cameron A, Davis KB, Green G, Schaff HV. Coronary bypass surgery with internal-thoracic-artery grafts--effects on survival over a 15-year period. *The New England journal of medicine* 1996;334:216-9.
31. Carpentier A, Guermontprez JL, Deloche A, Frechette C, DuBost C. The aorta-to-coronary radial artery bypass graft. A technique avoiding pathological changes in grafts. *The Annals of thoracic surgery* 1973;16:111-21.
32. Dietl CA, Benoit CH. Radial artery graft for coronary revascularization: technical considerations. *The Annals of thoracic surgery* 1995;60:102-9; discussion 9-10.

33. Moran SV, Baeza R, Guarda E, et al. Predictors of radial artery patency for coronary bypass operations. *The Annals of thoracic surgery* 2001;72:1552-6.
34. Maniar HS, Sundt TM, Barner HB, et al. Effect of target stenosis and location on radial artery graft patency. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2002;123:45-52.
35. Demaria RG, Carrier M, Fortier S, et al. Reduced mortality and strokes with off-pump coronary artery bypass grafting surgery in octogenarians. *Circulation* 2002;106:15-10.
36. Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, Lotto AA, Pitsis AA, Angelini GD. Inflammatory response after coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *The Annals of thoracic surgery* 2000;69:1198-204.
37. Ascione R, Caputo M, Angelini GD. Off-pump coronary artery bypass grafting: not a flash in the pan. *The Annals of thoracic surgery* 2003;75:306-13.
38. Bowles BJ, Lee JD, Dang CR, et al. Coronary artery bypass performed without the use of cardiopulmonary bypass is associated with reduced cerebral microemboli and improved clinical results. *Chest* 2001;119:25-30.
39. van Dijk D, Nierich AP, Jansen EW, et al. Early outcome after off-pump versus on-pump coronary bypass surgery: results from a randomized study. *Circulation* 2001;104:1761-6.
40. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology* 2002;97:215-52.
41. McBride WT, McBride SJ. The balance of pro- and anti-inflammatory cytokines in cardiac surgery. *Current opinion in anaesthesiology* 1998;11:15-22.
42. Bone RC. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. *Critical care medicine* 1996;24:163-72.
43. Picone AL, Lutz CJ, Finck C, et al. Multiple sequential insults cause post-pump syndrome. *The Annals of thoracic surgery* 1999;67:978-85.
44. Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Annals of internal medicine* 1998;128:194-203.
45. Berendes E, Mollhoff T, Aken HV, Erren M, Deng MC, Loick HM. Increased plasma concentrations of serum amyloid A: an indicator of the acute-phase response after cardiopulmonary bypass. *Critical care medicine* 1997;25:1527-33.
46. Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Critical care medicine* 1996;24:1125-8.
47. Holt CM, Francis SE, Newby AC, et al. Comparison of response to injury in organ culture of human saphenous vein and internal mammary artery. *The Annals of thoracic surgery* 1993;55:1522-8.
48. Allaire E, Clowes AW. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the intimal hyperplastic response. *The Annals of thoracic surgery* 1997;63:582-91.
49. Christenson JT, Gras PA, Grosclaude A, Simonet F, Schmuziger M. Reactive thrombocytosis following coronary artery bypass surgery: a possible link to a lipid dysfunction. *The Journal of cardiovascular surgery* 1996;37:491-8.
50. Bruins P, te Velthuis H, Yazdanbakhsh AP, et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation* 1997;96:3542-8.



51. McBride WT, Armstrong MA, Crockard AD, McMurray TJ, Rea JM. Cytokine balance and immunosuppressive changes at cardiac surgery: contrasting response between patients and isolated CPB circuits. *British journal of anaesthesia* 1995;75:724-33.
52. Herskowitz A, Mangano DT. Inflammatory cascade. A final common pathway for perioperative injury? *Anesthesiology* 1996;85:957-60.
53. Salzman AL. Endotoxic nitrosopenia. *Intensive care medicine* 1998;24:1239-41.
54. Beghetti M, Silkoff PE, Caramori M, Holtby HM, Slutsky AS, Adatia I. Decreased exhaled nitric oxide may be a marker of cardiopulmonary bypass-induced injury. *The Annals of thoracic surgery* 1998;66:532-4.
55. Elliott MJ, Finn AH. Interaction between neutrophils and endothelium. *The Annals of thoracic surgery* 1993;56:1503-8.
56. Kinlay S, Ganz P. Relation between endothelial dysfunction and the acute coronary syndrome: implications for therapy. *The American journal of cardiology* 2000;86:10J-3J; discussion 3J-4J.
57. Cox CM, Ascione R, Cohen AM, Davies IM, Ryder IG, Angelini GD. Effect of cardiopulmonary bypass on pulmonary gas exchange: a prospective randomized study. *The Annals of thoracic surgery* 2000;69:140-5.
58. Gamoso MG, Phillips-Bute B, Landolfo KP, Newman MF, Stafford-Smith M. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery and postoperative renal dysfunction. *Anesthesia and analgesia* 2000;91:1080-4.
59. Duhainglongsod FG. Minimally invasive cardiac surgery defined. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)* 2000;135:296-301.
60. Bedaux WL, Hofman MB, Vyt SL, Bronzwaer JG, Visser CA, van Rossum AC. Assessment of coronary artery bypass graft disease using cardiovascular magnetic resonance determination of flow reserve. *Journal of the American College of Cardiology* 2002;40:1848-55.
61. van Rossum AC, Visser FC, Hofman MB, Galjee MA, Westerhof N, Valk J. Global left ventricular perfusion: noninvasive measurement with cine MR imaging and phase velocity mapping of coronary venous outflow. *Radiology* 1992;182:685-91.
62. McGinn AL, White CW, Wilson RF. Interstudy variability of coronary flow reserve. Influence of heart rate, arterial pressure, and ventricular preload. *Circulation* 1990;81:1319-30.
63. Strauer BE. The significance of coronary reserve in clinical heart disease. *Journal of the American College of Cardiology* 1990;15:775-83.
64. Caiati C, Montaldo C, Zedda N, Bina A, Iliceto S. New noninvasive method for coronary flow reserve assessment: contrast-enhanced transthoracic second harmonic echo Doppler. *Circulation* 1999;99:771-8.
65. Doucette JW, Corl PD, Payne HM, et al. Validation of a Doppler guide wire for intravascular measurement of coronary artery flow velocity. *Circulation* 1992;85:1899-911.
66. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 1989;2:358-67.
67. Hozumi T, Yoshida K, Akasaka T, et al. Noninvasive assessment of coronary flow velocity and coronary flow velocity reserve in the left anterior descending coronary artery by Doppler echocardiography: comparison with invasive technique. *Journal of the American College of Cardiology* 1998;32:1251-9.

68. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *The New England journal of medicine* 1996;334:1703-8.
69. Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide RL, De Bruyne B, Gould KL. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1993;87:1354-67.
70. Campuzano R, Moya JL, Garcia-Lledo A, et al. Endothelial dysfunction, intima-media thickness and coronary reserve in relation to risk factors and Framingham score in patients without clinical atherosclerosis. *Journal of hypertension* 2006;24:1581-8.
71. Tomas JP, Moya JL, Barrios V, et al. Effect of candesartan on coronary flow reserve in patients with systemic hypertension. *Journal of hypertension* 2006;24:2109-14.
72. Gurne O, Chenu P, Polidori C, et al. Functional evaluation of internal mammary artery bypass grafts in the early and late postoperative periods. *Journal of the American College of Cardiology* 1995;25:1120-8.
73. Pizzuto F, Voci P, Mariano E, Puddu PE, Aprile A, Romeo F. Evaluation of flow in the left anterior descending coronary artery but not in the left internal mammary artery graft predicts significant stenosis of the arterial conduit. *Journal of the American College of Cardiology* 2005;45:424-32.
74. Hozumi T, Akasaka T, Yoshida K, Yoshikawa J. Noninvasive estimation of coronary flow reserve by transthoracic Doppler echocardiography with a high-frequency transducer. *Journal of cardiology* 2001;37 Suppl 1:43-50.
75. Endo A. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. 1992. *Atheroscler Suppl* 2004;5:67-80.
76. Slater EE, MacDonald JS. Mechanism of action and biological profile of HMG CoA reductase inhibitors. A new therapeutic alternative. *Drugs* 1988;36 Suppl 3:72-82.
77. Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *The New England journal of medicine* 1999;341:498-511.
78. Lennernas H, Fager G. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the HMG-CoA reductase inhibitors. Similarities and differences. *Clin Pharmacokinet* 1997;32:403-25.
79. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol* 1998;81:582-7.
80. Andrews TC, Ballantyne CM, Hsia JA, Kramer JH. Achieving and maintaining National Cholesterol Education Program low-density lipoprotein cholesterol goals with five statins. *Am J Med* 2001;111:185-91.
81. Crouse JR, 3rd, Frohlich J, Ose L, Mercuri M, Tobert JA. Effects of high doses of simvastatin and atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I. *The American journal of cardiology* 1999;83:1476-7, A7.
82. Stein EA, Lane M, Laskarzewski P. Comparison of statins in hypertriglyceridemia. *The American journal of cardiology* 1998;81:66B-9B.
83. Bakker-Arkema RG, Davidson MH, Goldstein RJ, et al. Efficacy and safety of a new HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, in patients with hypertriglyceridemia. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1996;275:128-33.
84. Ose L, Davidson MH, Stein EA, et al. Lipid-altering efficacy and safety of simvastatin 80 mg/day: long-term experience in a large group of patients with hypercholesterolemia. *World Wide Expanded Dose Simvastatin Study Group. Clin Cardiol* 2000;23:39-46.

85. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2001;285:1711-8.
86. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
87. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *The New England journal of medicine* 1995;333:1301-7.
88. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *The New England journal of medicine* 1996;335:1001-9.
89. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
90. Farmer JA. Pleiotropic effects of statins. *Curr Atheroscler Rep* 2000;2:208-17.
91. Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, Lerman A. Statin effects beyond lipid lowering--are they clinically relevant? *European heart journal* 2003;24:225-48.
92. Aikawa M, Rabkin E, Sugiyama S, et al. An HMG-CoA reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses growth of macrophages expressing matrix metalloproteinases and tissue factor in vivo and in vitro. *Circulation* 2001;103:276-83.
93. Kallen J, Welzenbach K, Ramage P, et al. Structural basis for LFA-1 inhibition upon lovastatin binding to the CD11a I-domain. *J Mol Biol* 1999;292:1-9.
94. Wagner AH, Kohler T, Ruckschloss U, Just I, Hecker M. Improvement of nitric oxide-dependent vasodilatation by HMG-CoA reductase inhibitors through attenuation of endothelial superoxide anion formation. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2000;20:61-9.
95. Wassmann S, Laufs U, Baumer AT, et al. HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species. *Hypertension* 2001;37:1450-7.
96. Rosenson RS, Tangney CC, Casey LC. Inhibition of proinflammatory cytokine production by pravastatin. *Lancet* 1999;353:983-4.
97. Laufs U, Marra D, Node K, Liao JK. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors attenuate vascular smooth muscle proliferation by preventing rho GTPase-induced down-regulation of p27(Kip1). *The Journal of biological chemistry* 1999;274:21926-31.
98. Calvo R. AM, Valenzuela, LF., et al. Efectos pleiotrópicos de las estatinas. *Revista española de cardiología* 2003;suplemento 3:14C-24C.
99. Romano M, Mezzetti A, Marulli C, et al. Fluvastatin reduces soluble P-selectin and ICAM-1 levels in hypercholesterolemic patients: role of nitric oxide. *Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research* 2000;48:183-9.
100. Nakashima Y, Raines EW, Plump AS, Breslow JL, Ross R. Upregulation of VCAM-1 and ICAM-1 at atherosclerosis-prone sites on the endothelium in the ApoE-deficient mouse. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 1998;18:842-51.
101. Rasmussen LM, Hansen PR, Nabipour MT, Olesen P, Kristiansen MT, Ledet T. Diverse effects of inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase on the expression of VCAM-1 and E-selectin in endothelial cells. *The Biochemical journal* 2001;360:363-70.

102. Garlich CD, Eskafi S, Raaz D, et al. Patients with acute coronary syndromes express enhanced CD40 ligand/CD154 on platelets. *Heart (British Cardiac Society)* 2001;86:649-55.
103. Schonbeck U, Libby P. CD40 signaling and plaque instability. *Circulation research* 2001;89:1092-103.
104. Mach F, Schonbeck U, Libby P. CD40 signaling in vascular cells: a key role in atherosclerosis? *Atherosclerosis* 1998;137 Suppl:S89-95.
105. Grimm S, Baeuerle PA. The inducible transcription factor NF-kappa B: structure-function relationship of its protein subunits. *The Biochemical journal* 1993;290 ( Pt 2):297-308.
106. Henkel T, Machleidt T, Alkalay I, Kronke M, Ben-Neriah Y, Baeuerle PA. Rapid proteolysis of I kappa B-alpha is necessary for activation of transcription factor NF-kappa B. *Nature* 1993;365:182-5.
107. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor-kappaB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *The New England journal of medicine* 1997;336:1066-71.
108. Wilson SH, Best PJ, Edwards WD, et al. Nuclear factor-kappaB immunoreactivity is present in human coronary plaque and enhanced in patients with unstable angina pectoris. *Atherosclerosis* 2002;160:147-53.
109. Martin G, Duez H, Blanquart C, et al. Statin-induced inhibition of the Rho-signaling pathway activates PPARalpha and induces HDL apoA-I. *The Journal of clinical investigation* 2001;107:1423-32.
110. Inoue I, Itoh F, Aoyagi S, et al. Fibrate and statin synergistically increase the transcriptional activities of PPARalpha/RXRalpha and decrease the transactivation of NFkappaB. *Biochemical and biophysical research communications* 2002;290:131-9.
111. Duez H, Fruchart JC, Staels B. PPARS in inflammation, atherosclerosis and thrombosis. *Journal of cardiovascular risk* 2001;8:187-94.
112. Delerive P, De Bosscher K, Besnard S, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha negatively regulates the vascular inflammatory gene response by negative cross-talk with transcription factors NF-kappaB and AP-1. *The Journal of biological chemistry* 1999;274:32048-54.
113. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *The New England journal of medicine* 1994;331:417-24.
114. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *The New England journal of medicine* 2000;342:836-43.
115. Ridker PM, Rifai N, Lowenthal SP. Rapid reduction in C-reactive protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation* 2001;103:1191-3.
116. Jialal I, Stein D, Balis D, Grundy SM, Adams-Huet B, Devaraj S. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation* 2001;103:1933-5.
117. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1998;98:839-44.
118. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *The New England journal of medicine* 2001;344:1959-65.

119. Eto M, Kozai T, Cosentino F, Joch H, Luscher TF. Statin prevents tissue factor expression in human endothelial cells: role of Rho/Rho-kinase and Akt pathways. *Circulation* 2002;105:1756-9.
120. Neri Serneri GG, Prisco D, Martini F, et al. Acute T-cell activation is detectable in unstable angina. *Circulation* 1997;95:1806-12.
121. Serneri GG, Abbate R, Gori AM, et al. Transient intermittent lymphocyte activation is responsible for the instability of angina. *Circulation* 1992;86:790-7.
122. Liuzzo G, Vallejo AN, Kopecky SL, et al. Molecular fingerprint of interferon-gamma signaling in unstable angina. *Circulation* 2001;103:1509-14.
123. Nakajima T, Schulte S, Warrington KJ, et al. T-cell-mediated lysis of endothelial cells in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;105:570-5.
124. Berberian PA, Myers W, Tytell M, Challa V, Bond MG. Immunohistochemical localization of heat shock protein-70 in normal-appearing and atherosclerotic specimens of human arteries. *The American journal of pathology* 1990;136:71-80.
125. O'Brien KD, Alpers CE, Hokanson JE, Wang S, Chait A. Oxidation-specific epitopes in human coronary atherosclerosis are not limited to oxidized low-density lipoprotein. *Circulation* 1996;94:1216-25.
126. Epstein SE, Zhou YF, Zhu J. Infection and atherosclerosis: emerging mechanistic paradigms. *Circulation* 1999;100:e20-8.
127. Muhlestein JB, Anderson JL, Hammond EH, et al. Infection with Chlamydia pneumoniae accelerates the development of atherosclerosis and treatment with azithromycin prevents it in a rabbit model. *Circulation* 1998;97:633-6.
128. Rupprecht HJ, Blankenberg S, Bickel C, et al. Impact of viral and bacterial infectious burden on long-term prognosis in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001;104:25-31.
129. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *The New England journal of medicine* 1995;333:621-7.
130. Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med* 2000;6:1399-402.
131. Kwak B, Mulhaupt F, Veillard N, Pelli G, Mach F. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin inhibits IFN-gamma induced MHC class II expression in human vascular endothelial cells. *Swiss medical weekly* 2001;131:41-6.
132. Palinski W. Immunomodulation: a new role for statins? *Nature medicine* 2000;6:1311-2.
133. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med* 1992;326:310-8.
134. Fitzgerald DJ, Roy L, Catella F, FitzGerald GA. Platelet activation in unstable coronary disease. *N Engl J Med* 1986;315:983-9.
135. Badimon JJ, Badimon L, Turitto VT, Fuster V. Platelet deposition at high shear rates is enhanced by high plasma cholesterol levels. In vivo study in the rabbit model. *Arterioscler Thromb* 1991;11:395-402.
136. Lacoste L, Lam JY, Hung J, Letchacovski G, Solymoss CB, Waters D. Hyperlipidemia and coronary disease. Correction of the increased thrombogenic potential with cholesterol reduction. *Circulation* 1995;92:3172-7.
137. Alfon J, Pueyo Palazon C, Royo T, Badimon L. Effects of statins in thrombosis and aortic lesion development in a dyslipemic rabbit model. *Thromb Haemost* 1999;81:822-7.
138. Lijnen P, Celis H, Fagard R, Staessen J, Amery A. Influence of cholesterol lowering on plasma membrane lipids and cationic transport systems. *Journal of hypertension* 1994;12:59-64.

139. Aoki I, Aoki N, Kawano K, et al. Platelet-dependent thrombin generation in patients with hyperlipidemia. *Journal of the American College of Cardiology* 1997;30:91-6.
140. Bourcier T, Libby P. HMG CoA reductase inhibitors reduce plasminogen activator inhibitor-1 expression by human vascular smooth muscle and endothelial cells. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2000;20:556-62.
141. Lopez S, Peiretti F, Bonardo B, Juhan-Vague I, Nalbone G. Effect of atorvastatin and fluvastatin on the expression of plasminogen activator inhibitor type-1 in cultured human endothelial cells. *Atherosclerosis* 2000;152:359-66.
142. John S, Delles C, Jacobi J, et al. Rapid improvement of nitric oxide bioavailability after lipid-lowering therapy with cerivastatin within two weeks. *Journal of the American College of Cardiology* 2001;37:1351-8.
143. Tsunekawa T, Hayashi T, Kano H, et al. Cerivastatin, a hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor, improves endothelial function in elderly diabetic patients within 3 days. *Circulation* 2001;104:376-9.
144. Laufs U, Liao JK. Post-transcriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase mRNA stability by Rho GTPase. *The Journal of biological chemistry* 1998;273:24266-71.
145. Alonso J, Sanchez de Miguel L, Monton M, Casado S, Lopez-Farre A. Endothelial cytosolic proteins bind to the 3' untranslated region of endothelial nitric oxide synthase mRNA: regulation by tumor necrosis factor alpha. *Molecular and cellular biology* 1997;17:5719-26.
146. de F, Sanchez de Miguel L, Farre J, et al. Expression of an endothelial-type nitric oxide synthase isoform in human neutrophils: modification by tumor necrosis factor-alpha and during acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 2001;37:800-7.
147. Jimenez A, Arriero MM, Lopez-Blaya A, et al. Regulation of endothelial nitric oxide synthase expression in the vascular wall and in mononuclear cells from hypercholesterolemic rabbits. *Circulation* 2001;104:1822-30.
148. Jimenez AM, Millas I, Farre J, et al. [Effect of HMG-CoA reductase inhibition on endothelial dysfunction-inducing protein in hypercholesterolemic rabbits]. *Revista espanola de cardiologia* 2002;55:1151-8.
149. Dimmeler S, Aicher A, Vasa M, et al. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) increase endothelial progenitor cells via the PI 3-kinase/Akt pathway. *The Journal of clinical investigation* 2001;108:391-7.
150. Kureishi Y, Luo Z, Shiojima I, et al. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. *Nature medicine* 2000;6:1004-10.
151. Skaletz-Rorowski A, Lutchman M, Kureishi Y, Lefer DJ, Faust JR, Walsh K. HMG-CoA reductase inhibitors promote cholesterol-dependent Akt/PKB translocation to membrane domains in endothelial cells. *Cardiovascular research* 2003;57:253-64.
152. Feron O, Dessy C, Desager JP, Balligand JL. Hydroxy-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibition promotes endothelial nitric oxide synthase activation through a decrease in caveolin abundance. *Circulation* 2001;103:113-8.
153. Brouet A, Sonveaux P, Dessy C, Moniotte S, Balligand JL, Feron O. Hsp90 and caveolin are key targets for the proangiogenic nitric oxide-mediated effects of statins. *Circulation research* 2001;89:866-73.
154. Niwa S, Totsuka T, Hayashi S. Inhibitory effect of fluvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, on the expression of adhesion molecules on human monocyte cell line. *International journal of immunopharmacology* 1996;18:669-75.

155. Weber C, Erl W, Weber KS, Weber PC. HMG-CoA reductase inhibitors decrease CD11b expression and CD11b-dependent adhesion of monocytes to endothelium and reduce increased adhesiveness of monocytes isolated from patients with hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology* 1997;30:1212-7.
156. Romano M, Diomedede L, Sironi M, et al. Inhibition of monocyte chemotactic protein-1 synthesis by statins. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology* 2000;80:1095-100.
157. Weitz-Schmidt G, Welzenbach K, Brinkmann V, et al. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nature medicine* 2001;7:687-92.
158. Hernandez-Perera O, Perez-Sala D, Navarro-Antolin J, et al. Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *The Journal of clinical investigation* 1998;101:2711-9.
159. Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998;97:1129-35.
160. Bonetti PO, Wilson SH, Rodriguez-Porcel M, Holmes DR, Jr., Lerman LO, Lerman A. Simvastatin preserves myocardial perfusion and coronary microvascular permeability in experimental hypercholesterolemia independent of lipid lowering. *Journal of the American College of Cardiology* 2002;40:546-54.
161. Zhu Q, McMaster J, Mymin D, et al. Effects of atorvastatin treatment on the oxidatively modified low density lipoprotein in hyperlipidemic patients. *Molecular and cellular biochemistry* 2000;207:9-17.
162. Yokoyama K, Ishibashi T, Ohkawara H, et al. HMG-CoA reductase inhibitors suppress intracellular calcium mobilization and membrane current induced by lysophosphatidylcholine in endothelial cells. *Circulation* 2002;105:962-7.
163. Hayes IM, Jordan NJ, Towers S, et al. Human vascular smooth muscle cells express receptors for CC chemokines. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 1998;18:397-403.
164. Hidaka Y, Eda T, Yonemoto M, Kamei T. Inhibition of cultured vascular smooth muscle cell migration by simvastatin (MK-733). *Atherosclerosis* 1992;95:87-94.
165. Raiteri M, Arnaboldi L, McGeady P, et al. Pharmacological control of the mevalonate pathway: effect on arterial smooth muscle cell proliferation. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 1997;281:1144-53.
166. Gujjarro C, Blanco-Colio LM, Ortego M, et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase and isoprenylation inhibitors induce apoptosis of vascular smooth muscle cells in culture. *Circulation research* 1998;83:490-500.
167. Li X, Liu L, Tupper JC, et al. Inhibition of protein geranylgeranylation and RhoA/RhoA kinase pathway induces apoptosis in human endothelial cells. *The Journal of biological chemistry* 2002;277:15309-16.
168. Martinez-Gonzalez J, Badimon L. Human and porcine smooth muscle cells share similar proliferation dependence on the mevalonate pathway: implication for in vivo interventions in the porcine model. *European journal of clinical investigation* 1996;26:1023-32.
169. Serruys PW, Foley DP, Jackson G, et al. A randomized placebo-controlled trial of fluvastatin for prevention of restenosis after successful coronary balloon angioplasty; final results of the fluvastatin angiographic restenosis (FLARE) trial. *European heart journal* 1999;20:58-69.
170. Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized

- controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2002;287:3215-22.
171. Kapoor AS, Kanji H, Buckingham J, Devereaux PJ, McAlister FA. Strength of evidence for perioperative use of statins to reduce cardiovascular risk: systematic review of controlled studies. *Bmj* 2006;333:1149 Epub 2006 Nov 6.
172. Downs JR, Beere PA, Whitney E, et al. Design & rationale of the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *The American journal of cardiology* 1997;80:287-93.
173. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1998;279:1615-22.
174. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *The New England journal of medicine* 1998;339:1349-57.
175. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *European heart journal* 2003;24:1601-10.
176. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-39.
177. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2005;294:2437-45.
178. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European journal of preventive cardiology* 2016;23:NP1-NP96.
179. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. *The New England journal of medicine* 1997;336:153-62.
180. Chan AW, Bhatt DL, Chew DP, et al. Early and sustained survival benefit associated with statin therapy at the time of percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002;105:691-6.
181. Walter DH, Fichtlscherer S, Britten MB, et al. Statin therapy, inflammation and recurrent coronary events in patients following coronary stent implantation. *Journal of the American College of Cardiology* 2001;38:2006-12.
182. Muhlestein JB, Horne BD, Bair TL, et al. Usefulness of in-hospital prescription of statin agents after angiographic diagnosis of coronary artery disease in improving continued compliance and reduced mortality. *The American journal of cardiology* 2001;87:257-61.
183. Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-



sectional survey in 12 European countries. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology* 2010;17:530-40.

184. Waters DD, Brotons C, Chiang CW, et al. Lipid treatment assessment project 2: a multinational survey to evaluate the proportion of patients achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Circulation* 2009;120:28-34.

185. Alfon J, Royo T, Garcia-Moll X, Badimon L. Platelet deposition on eroded vessel walls at a stenotic shear rate is inhibited by lipid-lowering treatment with atorvastatin. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 1999;19:1812-7.

186. Brull DJ, Sanders J, Rumley A, Lowe GD, Humphries SE, Montgomery HE. Statin therapy and the acute inflammatory response after coronary artery bypass grafting. *The American journal of cardiology* 2001;88:431-3.

187. Campuzano R. Estudio no invasivo de la reserva coronaria, función endotelial periférica y grosor íntimomedial carotídeo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular sin evidencia clínica de aterosclerosis. Madrid: Universidad de Alcalá de Henares; 2004.

188. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *The American journal of medicine* 1994;96:200-9.

189. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Critical care medicine* 2003;31:1250-6.

190. Fujimoto K, Hozumi T, Watanabe H, et al. Effect of fluvastatin therapy on coronary flow reserve in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2004;93:1419-21, A10.

191. Sun BJ, Hwang E, Jang JY, Kim DH, Song JM, Kang DH. Effect of rosuvastatin on coronary flow reserve in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2014;114:1234-7.

192. Tomas JP, Moya JL, Campuzano R, et al. [Noninvasive assessment of the effect of atorvastatin on coronary microvasculature and endothelial function in patients with dyslipidemia]. *Rev Esp Cardiol* 2004;57:909-15.

193. Hong SJ, Choi SC, Kim JS, et al. Low-dose versus moderate-dose atorvastatin after acute myocardial infarction: 8-month effects on coronary flow reserve and angiogenic cell mobilisation. *Heart* 2010;96:756-64.

194. Kern MJ, Bach RG, Mechem CJ, et al. Variations in normal coronary vasodilatory reserve stratified by artery, gender, heart transplantation and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1154-60.

195. Senneff MJ, Geltman EM, Bergmann SR. Noninvasive delineation of the effects of moderate aging on myocardial perfusion. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 1991;32:2037-42.

196. Palombo C, Kozakova M, Magagna A, et al. Early impairment of coronary flow reserve and increase in minimum coronary resistance in borderline hypertensive patients. *J Hypertens* 2000;18:453-9.

197. Bartel T, Yang Y, Muller S, et al. Noninvasive assessment of microvascular function in arterial hypertension by transthoracic Doppler harmonic echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:2012-8.

198. Antony I, Nitenberg A. Coronary vascular reserve is similarly reduced in hypertensive patients without any other coronary risk factors and in normotensive smokers and hypercholesterolemic patients with angiographically normal coronary arteries. *Am J Hypertens* 1997;10:181-8.

199. Strauer BE, Motz W, Vogt M, Schwartzkopff B. Impaired coronary flow reserve in NIDDM: a possible role for diabetic cardiopathy in humans. *Diabetes* 1997;46 Suppl 2:S119-24.
200. Pitkanen OP, Nuutila P, Raitakari OT, et al. Coronary flow reserve is reduced in young men with IDDM. *Diabetes* 1998;47:248-54.
201. Guzman G. Estudio con ecocardiografía transtoracica del flujo y reserva de la descendente anterior tras revascularización con mamaria [Tesis doctoral]: Universidad de Alcalá; 2003.
202. Leone AM, Rutella S, Bonanno G, et al. Mobilization of bone marrow-derived stem cells after myocardial infarction and left ventricular function. *Eur Heart J* 2005;26:1196-204.
203. Werner N, Kosiol S, Schiegl T, et al. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2005;353:999-1007.
204. Wojakowski W, Tendera M, Zebzda A, et al. Mobilization of CD34(+), CD117(+), CXCR4(+), c-met(+) stem cells is correlated with left ventricular ejection fraction and plasma NT-proBNP levels in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006;27:283-9.
205. Badorff C, Brandes RP, Popp R, et al. Transdifferentiation of blood-derived human adult endothelial progenitor cells into functionally active cardiomyocytes. *Circulation* 2003;107:1024-32.
206. Bauersachs J, Galuppo P, Fraccarollo D, Christ M, Ertl G. Improvement of left ventricular remodeling and function by hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibition with cerivastatin in rats with heart failure after myocardial infarction. *Circulation* 2001;104:982-5.
207. Bauersachs J, Hiss K, Fraccarollo D, Laufs U, Ruetten H. Simvastatin improves left ventricular function after myocardial infarction in hypercholesterolemic rabbits by anti-inflammatory effects. *Cardiovasc Res* 2006;72:438-46 Epub 2006 Aug 30.
208. Leone AM, Rutella S, Giannico MB, et al. Effect of intensive vs standard statin therapy on endothelial progenitor cells and left ventricular function in patients with acute myocardial infarction: Statins for regeneration after acute myocardial infarction and PCI (STRAP) trial. *Int J Cardiol* 2008;130:457-62.
209. Sola S, Mir MQ, Lerakis S, Tandon N, Khan BV. Atorvastatin improves left ventricular systolic function and serum markers of inflammation in nonischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:332-7.
210. Fujiwara K, Tsubaki M, Yamazoe Y, et al. [Fluvastatin induces apoptosis on human tongue carcinoma cell line HSC-3]. *Yakugaku Zasshi* 2008;128:153-8.
211. Noordzij PG, Poldermans D, Schouten O, et al. Beta-blockers and statins are individually associated with reduced mortality in patients undergoing noncardiac, nonvascular surgery. *Coron Artery Dis* 2007;18:67-72.
212. Poldermans D, Bax JJ, Kertai MD, et al. Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality in patients undergoing major noncardiac vascular surgery. *Circulation* 2003;107:1848-51.
213. Kertai MD, Boersma E, Westerhout CM, et al. Reprinted article "A combination of statins and beta-blockers is independently associated with a reduction in the incidence of perioperative mortality and nonfatal myocardial infarction in patients undergoing abdominal aortic aneurysm surgery". *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;42 Suppl 1:S96-104.
214. Pan W, Pintar T, Anton J, Lee VV, Vaughn WK, Collard CD. Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2004;110:II45-9.

215. Huffmyer JL, Mauermann WJ, Thiele RH, Ma JZ, Nemergut EC. Preoperative statin administration is associated with lower mortality and decreased need for postoperative hemodialysis in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009;23:468-73.
216. Magovern JA, Moraca RJ, Bailey SH, et al. Preoperative statin is associated with decreased operative mortality in high risk coronary artery bypass patients. *Journal of cardiothoracic surgery* 2010;5:8.
217. Liakopoulos OJ, Dorge H, Schmitto JD, Nagorsnik U, Grabedunkel J, Schoendube FA. Effects of preoperative statin therapy on cytokines after cardiac surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2006;54:250-4.
218. Kuhn EW, Liakopoulos OJ, Stange S, et al. Meta-analysis of patients taking statins before revascularization and aortic valve surgery. *Ann Thorac Surg* 2013;96:1508-16.
219. Singh I, Rajagopalan S, Srinivasan A, et al. Preoperative statin therapy is associated with lower requirement of renal replacement therapy in patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis of observational studies. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013;17:345-52.
220. Liakopoulos OJ, Choi YH, Haldenwang PL, et al. Impact of preoperative statin therapy on adverse postoperative outcomes in patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis of over 30,000 patients. *Eur Heart J* 2008;29:1548-59.
221. Patti G, Chello M, Candura D, et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study. *Circulation* 2006;114:1455-61 Epub 2006 Sep 25.
222. Kunt A, Ozcan S, Kucuker A, Odabasi D, Sami Kunt A. Efficacy of chronic statin therapy on major cardiac events after coronary artery bypass grafting: low-dose versus high-dose. *Medicinski glasnik : official publication of the Medical Association of Zenica-Doboj Canton, Bosnia and Herzegovina* 2015;12:196-201.
223. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:438-45 Epub 2006 Jul 12.
224. Collard CD, Body SC, Shernan SK, Wang S, Mangano DT. Preoperative statin therapy is associated with reduced cardiac mortality after coronary artery bypass graft surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:392-400.
225. Xia JG, Qu Y, Hu SD, Xu J, Yin CL, Xu D. [Cardioprotective effect and mechanism of intensive lipid modulation on patients with coronary artery disease undergoing noncardiac surgery]. *Beijing Da Xue Xue Bao* 2014;46:601-5.
226. Christenson JT. Preoperative lipid-control with simvastatin reduces the risk of postoperative thrombocytosis and thrombotic complications following CABG. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;15:394-9; discussion 9-400.
227. Pascual DA, Arribas JM, Tornel PL, et al. Preoperative statin therapy and troponin T predict early complications of coronary artery surgery. *Ann Thorac Surg* 2006;81:78-83.
228. Sun Y, Ji Q, Mei Y, et al. Role of preoperative atorvastatin administration in protection against postoperative atrial fibrillation following conventional coronary artery bypass grafting. *Int Heart J* 2011;52:7-11.
229. Carrascal Y, Arnold RJ, De la Fuente L, et al. Efficacy of atorvastatin in prevention of atrial fibrillation after heart valve surgery in the PROFACE trial (PROphylaxis of postoperative atrial Fibrillation After Cardiac surgery). *Journal of arrhythmia* 2016;32:191-7.

230. Mannacio VA, Iorio D, De Amicis V, Di Lello F, Musumeci F. Effect of rosuvastatin pretreatment on myocardial damage after coronary surgery: a randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;136:1541-8.
231. Zheng Z, Jayaram R, Jiang L, et al. Perioperative Rosuvastatin in Cardiac Surgery. *N Engl J Med* 2016;374:1744-53.
232. Elgendy IY, Mahmoud A, Huo T, Beaver TM, Bavry AA. Meta-analysis of 12 trials evaluating the effects of statins on decreasing atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2015;115:1523-8.
233. Turner NA, Midgley L, O'Regan DJ, Porter KE. Comparison of the efficacies of five different statins on inhibition of human saphenous vein smooth muscle cell proliferation and invasion. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007;50:458-61.
234. Pierri MD, Crescenzi G, Zingaro C, et al. Prevention of atrial fibrillation and inflammatory response after on-pump coronary artery bypass using different statin dosages: a randomized, controlled trial. *General thoracic and cardiovascular surgery* 2016;64:395-402.
235. Parraza Diez N. Efecto del tratamiento con atorvastatina sobre los marcadores de inflamación en la cirugía de revascularización coronaria con arteria mamaria: Universidad de Alcalá; 2012.
236. Kourliouros A, Valencia O, Hosseini MT, et al. Preoperative high-dose atorvastatin for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:244-8.
237. Lertsburapa K, White CM, Kluger J, Faheem O, Hammond J, Coleman CI. Preoperative statins for the prevention of atrial fibrillation after cardiothoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:405-11.
238. Litvan Suquiení H. In: Otero E, Rofilanchas, J.J., belda, F.J., ed. *Riesgo y Complicaciones en Cirugía Cardíaca*. Madrid: Editorial medica panamericana,S.A.; 2004:243-53.
239. Castilla-Guerra L, Fernandez-Moreno MC, Lopez-Chozas JM, Jimenez-Hernandez MD. [Statins and cerebrovascular disease: new perspectives in stroke prevention]. *Rev Neurol* 2007;44:95-100.
240. Fernandezde Bobadilla J, Moreno R, Fernandez C, Martinez A, Sanchez-Maestre C, Ezpeleta-Echevarri D. [Effect of intensive treatment with atorvastatin versus standard doses of statins on the risk of stroke. A meta-analysis from five randomized trials including 25,709 patients]. *Rev Neurol* 2009;48:561-5.
241. Tapia-Perez H, Sanchez-Aguilar M, Torres-Corzo J, Rodriguez-Leyva I, Herrera-Gonzalez LB. [Statins and brain protection mechanisms]. *Rev Neurol* 2007;45:359-64.
242. Sezai A, Nakata K-I, Iida M, et al. . A study on the occurrence and prevention of preoperative stroke after coronary artery bypass grafting. . *Annals Thoracic Cardiovascular Surgery* 2015;21:275-81.
243. Aboyans V, Labrousse L, Lacroix P, et al. Predictive factors of stroke in patients undergoing coronary bypass grafting: statins are protective. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;30:300-4 Epub 2006 Jul 7.
244. Tabata M, Khalpey Z, Pirundini PA, Byrne ML, Cohn LH, Rawn JD. Renoprotective effect of preoperative statins in coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2007;100:442-4 Epub 2007 Jun 15.
245. Virani SS, Nambi V, Polsani VR, et al. Preoperative statin therapy decreases risk of postoperative renal insufficiency. *Cardiovasc Ther* 2010;28:80-6.
246. Billings FTt, Pretorius M, Siew ED, Yu C, Brown NJ. Early postoperative statin therapy is associated with a lower incidence of acute kidney injury after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010;24:913-20.

247. Kuhn EW, Liakopoulos OJ, Stange S, et al. Preoperative statin therapy in cardiac surgery: a meta-analysis of 90,000 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;45:17-26; discussion
248. Thielmann M, Neuhauser M, Marr A, et al. Lipid-lowering effect of preoperative statin therapy on postoperative major adverse cardiac events after coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:1143-9.
249. Ege E, Dereli Y, Kurban S, Sarigul A. Atorvastatin pretreatment diminishes the levels of myocardial ischemia markers early after CABG operation: an observational study. *Journal of cardiothoracic surgery* 2010;5:60.
250. Emani S, Gunjiganur GV, Mehta DS. Determination of the antibacterial activity of simvastatin against periodontal pathogens, *Porphyromonas gingivalis* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*: An in vitro study. *Contemporary clinical dentistry* 2014;5:377-82.
251. Hartholt NL, Rettig TC, Schijffelen M, Morshuis WJ, van de Garde EM, Noordzij PG. Preoperative statin therapy and infectious complications in cardiac surgery. *Netherlands heart journal : monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation* 2014;22:503-9.
252. Iannuzzi JC, Rickles AS, Kelly KN, et al. Perioperative pleiotropic statin effects in general surgery. *Surgery* 2014;155:398-407.
253. Trezzi M, Blackstone EH, Sun Z, et al. Statin therapy is associated with fewer infections after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 2013;95:892-900.
254. Tleyjeh IM, Alasmari FA, Bin Abdulhak AA, et al. Association between preoperative statin therapy and postoperative infectious complications in patients undergoing cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Infection control and hospital epidemiology* 2012;33:1143-51.
255. Li H, Lin YL, Diao SL, Ma BX, Liu XL. Does short preoperative statin therapy prevent infectious complications in adults undergoing cardiac or non-cardiac surgery? A meta-analysis of 5 randomized placebo-controlled trials. *Saudi Med J* 2016;37:492-7.
256. Chalmers JD, Singanayagam A, Murray MP, Hill AT. Prior statin use is associated with improved outcomes in community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2008;121:1002-7 e1.
257. Kayani WT, Bandiali SJ, Lee VV, et al. Association between statins and infections after coronary artery bypass grafting. *Int J Cardiol* 2013;168:117-20.
258. Zeki AA, Franzi L, Last J, Kenyon NJ. Simvastatin inhibits airway hyperreactivity: implications for the mevalonate pathway and beyond. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:731-40.
259. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Begaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19:403-14.
260. Cohen JD, Brinton EA, Ito MK, Jacobson TA. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipidol* 2012;6:208-15.
261. Pasternak RC, Smith SC, Jr., Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *Stroke* 2002;33:2337-41.
262. Schech S, Graham D, Staffa J, et al. Risk factors for statin-associated rhabdomyolysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:352-8.
263. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.

264. Biccard BM, Sear JW, Foex P. Statin therapy: a potentially useful peri-operative intervention in patients with cardiovascular disease. *Anaesthesia* 2005;60:1106-14.
265. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
266. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
267. Wiviott SD, de Lemos JA, Cannon CP, et al. A tale of two trials: a comparison of the post-acute coronary syndrome lipid-lowering trials A to Z and PROVE IT-TIMI 22. *Circulation* 2006;113:1406-14 Epub 2006 Mar 13.
268. de Denus S, Spinler SA, Miller K, Peterson AM. Statins and liver toxicity: a meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2004;24:584-91.
269. Calderon RM, Cubeddu LX, Goldberg RB, Schiff ER. Statins in the treatment of dyslipidemia in the presence of elevated liver aminotransferase levels: a therapeutic dilemma. *Mayo Clin Proc* 2010;85:349-56.
270. Bays H, Cohen DE, Chalasani N, Harrison SA, The National Lipid Association's Statin Safety Task F. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014;8:S47-57.
271. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet* 2007;370:1781-90.
272. Cohen DE, Anania FA, Chalasani N. An assessment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardiol* 2006;97:77C-81C Epub 2006 Feb 3.
273. Banach M, Rizzo M, Toth PP, et al. Statin intolerance - an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Archives of medical science : AMS* 2015;11:1-23.
274. Cash WJ, O'Neill S, O'Donnell ME, et al. Randomized controlled trial assessing the effect of simvastatin in primary biliary cirrhosis. *Liver Int* 2013;33:1166-74.
275. Bays H. Statin safety: an overview and assessment of the data--2005. *Am J Cardiol* 2006;97:6C-26C Epub 2006 Feb 8.
276. Orsi A, Sherman O, Woldeeslassie Z. Simvastatin-associated memory loss. *Pharmacotherapy* 2001;21:767-9.
277. Golomb BA. Implications of statin adverse effects in the elderly. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4:389-97.
278. Sparks DL, Sabbagh M, Connor D, et al. Statin therapy in Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand Suppl* 2006;185:78-86.
279. Sparks DL, Sabbagh MN, Connor DJ, et al. Atorvastatin for the treatment of mild to moderate Alzheimer disease: preliminary results. *Arch Neurol* 2005;62:753-7.
280. Zamrini E, McGwin G, Roseman JM. Association between statin use and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology* 2004;23:94-8.
281. Jick H, Zornberg GL, Jick SS, Seshadri S, Drachman DA. Statins and the risk of dementia. *Lancet* 2000;356:1627-31.
282. Fang CY, Egleston BL, Gabriel KP, et al. Depressive symptoms and serum lipid levels in young adult women. *Journal of behavioral medicine* 2013;36:143-52.
283. Aijanseppa S, Kivinen P, Helkala EL, Kivela SL, Tuomilehto J, Nissinen A. Serum cholesterol and depressive symptoms in elderly Finnish men. *International journal of geriatric psychiatry* 2002;17:629-34.
284. You H, Lu W, Zhao S, Hu Z, Zhang J. The relationship between statins and depression: a review of the literature. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:1467-76.
285. O'Neil A, Sanna L, Redlich C, et al. The impact of statins on psychological wellbeing: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2012;10:154.
286. Brass LM, Alberts MJ, Sparks L. An assessment of statin safety by neurologists. *Am J Cardiol* 2006;97:86C-8C Epub 2006 Feb 3.

287. Gaist D, Garcia Rodriguez LA, Huerta C, Hallas J, Sindrup SH. Are users of lipid-lowering drugs at increased risk of peripheral neuropathy? *Eur J Clin Pharmacol* 2001;56:931-3.
288. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35:2541-619.
289. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-818.
290. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
291. Juan Tamargo RC, Ricardo Gómez y Eva Delpón. Farmacología clínica de las estatinas. *Revista española de cardiología* 2003;3:2C-13C.

